

ATAXIA TELEANGIECTATICA

(Louis-Bar-Syndrom)

Ein Chromosomenbruchsyndrom

Übersicht über die humangenetischen Forschungsergebnisse
der Jahre 1941 bis 1977

von
Ingrid Niqué
aus
Fürth

1980 W 3 44

ATRIA TELEANBIOSTATICA

Wien-Ber-Syndrom

Ein Chronosomenbruchsyndrom

Barbara von St. Sigmund, Univ. Frankfurt
im Jahr 1964 bis 1977

1. Einleitung

2. Material und Methoden

3. Ergebnisse

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literatur

7. Anhang

8. Index

9. Bibliographie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie

der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Professor Dr. med. G. Koch)

ATAXIA TELEANGIECTATICA

(Louis-Bar-Syndrom)

Ein Chromosomenbruchsyndrom

Übersicht über die humangenetischen Forschungsergebnisse
der Jahre 1941 bis 1977

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ingrid Niqué

aus

Fürth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. W. Kersten

Referent: Professor Dr. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Juni 1980

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	1
A. Historischer Überblick	1
B. Klinisches Bild	1
II. Veröffentlichungen über die Ataxia teleangiectatica seit 1941	7
III. Genetik der Ataxia teleangiectatica	10
A. Häufigkeit	10
B. Familiäres und sporadisches Vorkommen der Ataxia teleangiectatica	10
1. Ataxia teleangiectatica bei Geschwistern	11
2. Solitäre Fälle von Ataxia teleangiectatica	12
3. Ataxia teleangiectatica in verwandten Familien	12
4. Ataxia teleangiectatica und Agammaglobulinämie vom Schweizer Typ in einer Familie	13
C. Erbmodus	15
D. Blutsverwandtschaft der Eltern	16
E. Zur Frage der Heterozygotenbestimmung	17
F. Familienbeobachtungen	17
1. Immunologische Befunde	17
2. Isolierte Teleangiectasien	18
3. Malignome in AT-Familien	19

	Seite
IV. Cytogenetik der Ataxia teleangiectatica	21
A. Einführung: Ataxia teleangiectatica - ein Chromosomenbruchsyndrom	21
B. Chromosomenbefunde seit 1966	21
1. in Lymphocytenkulturen (Aufstellung)	22
2. in Fibroblastenkulturen (Aufstellung)	30
C. Erläuterung der cytogenetischen Befunde	31
1. Chromosomenbrüche und unspezifische Strukturaberrationen	31
a) Typen und Häufigkeit	31
b) Verteilung der Aberrationen auf die Chromosomengruppen	33
2. Abnorme Zellklone	34
a) Entstehung	34
b) Spezifität des Karyotyps	35
c) Proliferativer Vorteil der Klon- Zellen	38
d) Zusammenhang zwischen Lymphocyten- klonen und Malignomen	39
3. Polyploidie und Endoreduplikationen	39
D. Familienbefunde	40
E. Der mögliche molekulare Grunddefekt	42
V. Zusammenfassung	44
VI. Literaturverzeichnis (Zusammenstellung der in den Jahren 1941 bis 1977 veröffentlich- ten Arbeiten über Ataxia teleangiectatica)	48
VII. Lebenslauf	103

I. Einleitung

A) Historischer Überblick

Das Krankheitsbild der Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar Syndrom) wurde erstmals 1941 von Mme. LOUIS-BAR als eigenständiges Syndrom innerhalb der Gruppe der Phakomatosen erkannt und beschrieben. Erst 16 Jahre später, im Jahr 1957, erschienen fast gleichzeitig mehrere Veröffentlichungen über das bis dahin kaum bekannte Syndrom, darunter eine detaillierte Studie über acht Fälle von BODER und SEDGWICK, auf deren Vorschlag auch die Bezeichnung "Ataxia teleangiectatica" zurückgeht. Die Anzahl der Publikationen stieg ab 1957 rasch an. 1973 umfaßte die Weltliteratur 268 Arbeiten über 473 Fälle (BODER, 1975). Bis heute wurden einschließlich mehrerer Handbuchartikel und Übersichtsarbeiten insgesamt 441 Arbeiten veröffentlicht.

B) Klinisches Bild

Zwei Leitsymptome bestimmen das Erscheinungsbild des Louis-Bar Syndroms: okulokutane Teleangiektasien und eine cerebellare Ataxie.

Die cerebellare Ataxie manifestiert sich meist im zweiten Lebensjahr und verläuft progredient. In mehr als 90 % der Fälle (BODER und SEDGWICK, 1963) treten im Krankheits-

verlauf Zeichen einer extrapyramidalen Beteiligung wie mimische Verarmung und choreoathetotische Bewegungsabläufe hinzu. Diese motorischen Störungen führen zu Beginn des zweiten Lebensjahrzehnts fast immer zur Gehunfähigkeit. Weitere wichtige neurologische Befunde sind (BODER und SEDGWICK, 1963): dysarthrische Sprache in 100 %, abgeschwächte oder fehlende Sehnenreflexe in 89 % und Störungen der Augenmotorik in 84 % der Fälle.

In Fällen, in denen eine Autopsie durchgeführt wurde, finden sich regelmäßig folgende Veränderungen des ZNS: Atrophie der Kleinhirnrinde mit vorwiegender Degeneration der Purkinjezellen und der inneren Körnerzellschicht, gleichartige Veränderungen im Nucleus dentatus und den Olivenkernen (KOCH, 1966), sowie teilweise Entmarkung der Hinterhörner und des Tractus spinocerebellaris posterior (SOLITARE und LOPEZ, 1967). Bei älteren Patienten wurden bisweilen degenerative Veränderungen der Neuronen der Vorderhörner ("ghost cells", AGUILAR, 1968) sowie folgende Anzeichen einer peripheren Neuropathie beschrieben: Verlust stark markhaltiger Nervenfasern und Degeneration von Axonzylindern (JERUSALEM und BISCHOFF, 1972), Reduzierung von Satellitenzellen (STRICH, 1966), lipidhaltige Einschlüsse in Schwann'schen Zellen (GARDNER und GOODMAN, 1969; JERUSALEM und BISCHOFF, 1972). Diese Befunde korrelieren gut mit den klinischen Beobachtungen an den ältesten noch lebenden Patienten (38 und 42 Jahre), die das Bild einer progressiven spinomuskulären Degeneration entwickelt haben (GOODMAN et al., 1969).

Die geistige Entwicklung verläuft zunächst normal. In fortgeschrittenen Stadien der Krankheit wird jedoch oft ein Rückgang des Intelligenzquotienten verzeichnet (BODER und SEDGWICK, 1963). Die erkrankten Kinder weisen häufig einen erheblichen Wachstumsrückstand auf (BODER und SEDGWICK, 1963).

Venöse Teleangiektasien, das zweite Hauptsymptom der Erkrankung, sind obligat im Bereich der Conjunctiva bulbi, finden sich aber auch am äußeren Ohr, schmetterlingsförmig paranasal, an Brust und Rücken und an den Beugeseiten der Knie- und Ellbogengelenke. Sie werden im allgemeinen später beobachtet als die Symptome der cerebellaren Ataxie. Die folgenden Abbildungen (aus CENTERWALL und MILLER, 1958) zeigen den charakteristischen Gesichtsausdruck und die konjunktivalen und kutanen Teleangiektasien eines 12-jährigen Jungen mit Ataxia teleangiectatica:



Abb. 1: Charakteristischer Gesichtsausdruck eines 12-jährigen Jungen mit Ataxia teleangiectatica.



Abb. 2: Teleangiektasien im Bereich der Conjunctiva bulbi.



Abb. 3: Teleangiektasien im Bereich des äußeren Ohrs.

Abb. 1 - 3 aus: CENTERWALL und MILLER: Ataxia, Teleangiectasia and sinopulmonary infections. A syndrome of slowly progressive deterioration in childhood. - Amer. J. Dis. Child. 95 (1958) 385 - 396.

Aufgrund der Kombination von neurologischen Störungen und Hautveränderungen wurde das Syndrom ursprünglich den Phakomatosen zugeordnet (LOUIS-BAR, 1941; BODER und SEDGWICK, 1957).

Kinder mit Ataxia teleangiectatica leiden gehäuft an Infektionen der Lunge und des oberen Respirationstraktes. Die Ursache dieser vermehrten Infektanfälligkeit sieht man heute in variablen Dysgammaglobulinämien, bei denen Mangel oder vollständiges Fehlen von IgA im Vordergrund steht (THIÉFFRY et al., 1961; PETERSON und GOOD, 1968). Aber auch Mangel an IgE (AMMANN et al., 1969) und Vermehrung von IgM (CAWLEY und SCHENKEN, 1970) wurden beobachtet. Dysplasie oder vollständiges Fehlen des Thymus sowie eine Insuffizienz des zellulären Immunsystems sind ebenfalls charakteristische Befunde (PETERSON et al., 1966).

Weitere im Zusammenhang mit der Ataxia teleangiectatica häufig beobachtete Phänomene sind: Hypo- und Aplasien der Ovarien (BODER und SEDGWICK, 1958; MILLER und CHATTEN, 1967) sowie zelluläre Veränderungen im Hypophysenvorderrappen (BOWDEN et al., 1963; AGUILAR et al., 1968); Entwicklung eines atypischen, insulinresistenten Diabetes mellitus in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung (BARLOW et al., 1965; SCHALCH et al., 1970); nach neueren Untersuchungen (WALDMANN und McINTIRE, 1972; SWIFT et al., 1976) ist Alpha-Fetoprotein regelmäßig erhöht.

HECHT und Mitarbeiter wiesen 1966 erstmals an Lymphocytenkulturen einen hohen Anteil von Chromosomenbrüchen nach, die heute zur Einstufung der Ataxia teleangiectatica als

Chromosomenbruchsyndrom geführt haben (eingehende Darstellung s. IV.).

Für AT-Patienten besteht aufgrund ihres immunologischen Defekts einerseits und der abnormen Chromosomeninstabilität andererseits ein hohes Risiko zur frühzeitigen Entwicklung von Malignomen (BODER und SEDGWICK, 1963; PETERSON et al., 1964; GERMAN, 1972). KERSEY und Mitarbeiter (1973) fanden bei 10 % aller AT-Fälle maligne Entartungen, von denen 83 % allein auf Leukämien und Tumoren des lymphoretikulären Systems entfallen. Bösartige Tumoren und schwere pulmonale Infekte führen in der Regel im zweiten Lebensjahrzehnt zum Tode.

II. Veröffentlichungen über Ataxia teleangiectatica seit 1941

Beobachtungen und Veröffentlichungen über die Ataxia teleangiectatica aus den Jahren 1941 bis 1977 stammen aus folgenden Ländern:

- 1) Argentinien: 3 Mitteilungen (27, 125, 163)
- 2) Australien: 2 Mitteilungen (33, 374)
- 3) Belgien: 6 Mitteilungen (255, 262, 263, 288, 306, 343)
- 4) Brasilien: 3 Mitteilungen (96, 319, 337)
- 5) Chile: 2 Mitteilungen (90, 342)
- 6) CSSR: 9 Mitteilungen (75, 101, 123, 124, 174, 304, 424, 425, 426)
- 7) Cuba: 1 Mitteilung (326)
- 8) Dänemark: 5 Mitteilungen (177, 178, 179, 184, 430)
- 9) Deutschland: 22 Mitteilungen (24, 28, 165, 166, 168, 196, 198, 220, 228, 229, 241, 269, 290, 291, 297, 303, 317, 347, 355, 364, 406, 412)
- 10) England: 27 Mitteilungen (14, 29, 40, 70, 94, 106, 127, 134, 243, 258, 282, 283, 286, 296, 299, 318, 320, 340, 350, 360, 388, 390, 400, 401, 402, 403, 433)
- 11) Finnland: 1 Mitteilung (115)
- 12) Frankreich: 40 Mitteilungen (15, 23, 62, 63, 65, 78, 79, 88, 104, 105, 108, 110, 111, 121, 132, 142, 150, 171, 197, 200, 208, 214, 216, 238, 242, 244, 248, 254, 260, 266, 295, 341, 394, 398, 408, 409, 410, 417, 423, 431)
- 13) Holland: 10 Mitteilungen (34, 35, 38, 239, 246, 279, 359, 418, 419, 421)

- 14) Indien: 11 Mitteilungen (19, 86, 87, 102, 235, 257, 261, 329, 375, 376, 420)
- 15) Israel: 4 Mitteilungen (91, 92, 199, 249)
- 16) Italien: 14 Mitteilungen (12, 20, 99, 100, 126, 128, 130, 141, 167, 170, 256, 349, 415, 439)
- 17) Japan: 13 Mitteilungen (160, 161, 162, 186, 187, 211, 230, 236, 237, 267, 268, 293, 432)
- 18) Kanada: 7 Mitteilungen (107, 131, 202, 203, 287, 305, 328)
- 19) Libanon: 2 Mitteilungen (39, 225)
- 20) Mexico: (32, 77, 103, 232, 250, 323, 327, 414)
- 21) Norwegen: 1 Mitteilung (180)
- 22) Österreich: 1 Mitteilung (389)
- 23) Persien: 2 Mitteilungen (284, 348)
- 24) Polen: 14 Mitteilungen (21, 42, 137, 138, 158, 169, 175, 176, 219, 292, 302, 322, 396, 411)
- 25) Rumänien: 2 Mitteilungen (89, 210)
- 26) Schweden: 6 Mitteilungen (64, 69, 213, 280, 378, 385)
- 27) Schweiz: 13 Mitteilungen (10, 93, 188, 204, 205, 215, 217, 339, 353, 354, 369, 416, 440)
- 28) Spanien: 11 Mitteilungen (2, 76, 80, 149, 264, 277, 278, 294, 308, 381, 382)
- 29) Südafrika: 3 Mitteilungen (289, 413, 427)
- 30) Türkei: 4 Mitteilungen (31, 120, 227, 335)
- 31) UdSSR: 19 Mitteilungen (17, 18, 45, 46, 97, 151, 218, 226, 233, 251, 252, 253, 265, 298, 316, 345, 346, 370, 399)
- 32) Ungarn: 9 Mitteilungen (16, 352, 356, 357, 358, 361, 362, 395, 363)

- 33) Uruguay: 2 Mitteilungen (259, 332)
- 34) USA: 162 Mitteilungen (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 22, 25, 26, 30, 36, 37, 41, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 66, 67, 68, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 95, 98, 109, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 122, 129, 135, 136, 139, 140, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 164, 172, 173, 181, 182, 183, 185, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 201, 206, 207, 209, 212, 221, 222, 223, 224, 231, 234, 240, 245, 247, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 281, 285, 300, 301, 307, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 321, 324, 325, 330, 331, 333, 334, 336, 338, 344, 351, 365, 366, 367, 368, 371, 372, 373, 377, 379, 380, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 397, 404, 405, 407, 422, 428, 429, 434, 435, 436, 437, 438)
- 35) Venezuela: 1 Mitteilung (133)

Die Anzahl der Veröffentlichungen über die Ataxia teleangiectatica aus den einzelnen Ländern und Kontinenten ist sehr unterschiedlich. Der größte Teil der vorliegenden Beobachtungen stammt aus den USA, gefolgt von den Ländern Westeuropas und der UdSSR; aber auch aus Japan, Indien, dem vorderen Orient, aus Südamerika, Australien und Afrika werden Beobachtungen des Krankheitsbildes mitgeteilt. Daraus wird deutlich, daß die Ataxia teleangiectatica bei allen Rassen vorkommt.

III. Genetik der Ataxia teleangiectatica

A) Häufigkeit

Die Häufigkeit der Ataxia teleangiectatica in der Durchschnittsbevölkerung ist bis heute unbekannt, da noch keine populationsgenetisch-demographischen Untersuchungen vorliegen. Nach einer Schätzung von BODER und SEDGWICK (1972) "its incidence approximates that of Friedreich ataxia, and is probably greater. BODER und SEDGWICK ermittelten bei Schulkindern von Los Angeles eine Häufigkeit von 2-3 : 100 000.

Auffallend häufiges Vorkommen von AT wird aus Israel berichtet: Nach COHEN et al., (1975) beträgt die Häufigkeit in der Bevölkerung Israels 1 : 50 000 (60 Fälle unter 3 Mill. EW). Alle betroffenen Familien "derive from a relatively small geographic area (Marocco), in which a high degree of consanguinity was an accepted practice among isolated Jewish groups." LEVIN und PERLOV fanden 1971 bei Kindern jüdisch-marokkanischer Abstammung eine Häufigkeit von AT von 1 : 8 000.

B) Familiäres und sporadisches Vorkommen der Ataxia teleangiectatica

Das Syndrom der Ataxia teleangiectatica wird in den Familien nur unter Geschwistern oder als Solitärerkrankung

beobachtet. Die Eltern der Merkmalsträger sind stets phänotypisch gesund.

1) Ataxia teleangiectatica bei Geschwistern

Mehrfacherkrankungen unter Geschwistern beschrieben u.a.:

BIEMOND und BOLHUIS (1957); WELLS und SHY (1957); BODER und SEDGWICK (1958); SIEKERT et al., (1959); GUTMAN und LEMLI (1963); AMMANN und LOPEZ (1965); HALASZ (1966); SHETISKY et al., (1967); TERHEGGEN et al., (1969); PFEIFFER (1970); GERSHANIK et al., (1971); HECHT et al., (1973); BUCKLEY (1975).

TADJOENIN und FRASER ermittelten 1965 einen Anteil von 22 - 32 % erkrankten Kindern in den betroffenen Familien.

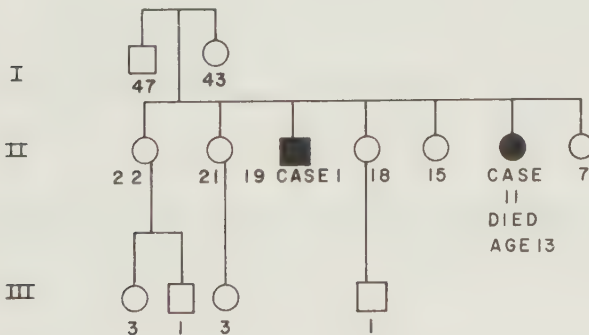


Abb. 4: Ataxia teleangiectatica bei Geschwistern.
(aus SHETISKY und SHUSTER: Ataxia telangiectasia.
Henry Ford Hosp. Med. Bull. 15 (1967) 27 - 31).
Alle eingezeichneten Personen sind untersucht
worden. Die Familienangehörigen der beiden (schwarz
eingezeichneten) Patienten wiesen keinerlei
Symptome der Erkrankung auf.

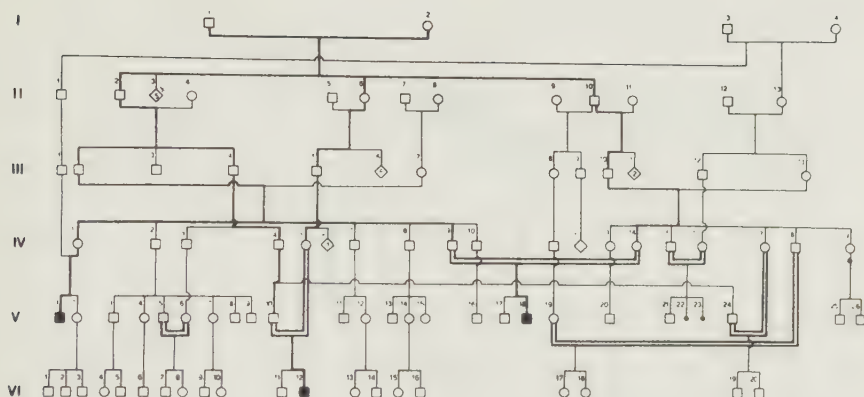
2) Solitäre Fälle von Ataxia teleangiectatica

Mitteilungen über sporadische Fälle mit mehreren gesunden Geschwistern finden sich u.a. bei: THIÉFFRY et al., (1961); SCHMITT et al., (1962); UTIAN und PLIT (1964); MACCARRONE PAPALLIA (1967); SOURANDER et al., (1966); DA SILVA et al., (1971); COHEN et al., (1975).

FERAK und Mitarbeiter (1968) fanden unter 111 AT-Patienten 34 solitäre Fälle.

3) Ataxia teleangiectatica in verwandten Familien

Vereinzelte wurde die Ataxia teleangiectatica auch bei verwandten Familien beobachtet. SCHMITT et al., (1962), BALBI et al., (1972), KIRAN et al., (1973) und COHEN et al., (1975) beschrieben Sippen mit AT-Fällen in mehr als einer Geschwisterschaft. Als Beispiel sei die von BALBI et al., (1972) untersuchte Familie "MAZ..." angeführt (s. Abb. 5). In der aus einem genetischen Isolat Italiens stammenden Sippe traten drei Fälle von Ataxia teleangiectatica bei Nicht-Geschwistern auf. In zwei Fällen besteht Blutsverwandtschaft der Eltern.



ALBERO GENEALOGICO DELLA FAMIGLIA MAZ... Paduli (Benevento) Abit ~5000
Malattia di MME LOUIS-BAR

Abb. 5: Stammbaum der Familie MAZ... aus Paduli (Benevento).
(aus BALBI, ABBATE, CARLOMAGNO, DEL VECCHIO, FUSCO,
MALAGOLI, VENTRUTO und GUZZI: L'atassia-teleangectasia
di Louis-Bar in un isolato genetico del Mezzogiorno
d'Italia (con 6 matrimoni consanguinei in uno stesso
albero familiare e 3 propositi non fratelli).
Acta Neurol. (Napoli) 5 (1972) 1 - 21).

4) Ataxia teleangiectatica und Agammaglobulinämie vom Schweizer Typ in einer Familie

Eine interessante Beobachtung stammt von McKUSICK und
CROSS (1966): Unter den Mitgliedern einer genetisch iso-
lierten, auf wenige Gründer zurückgehenden religiösen Sek-
te (Old Order Amish) wurden in zwei Geschwisterschaften mit
gemeinsamen Vorfahren Ataxia teleangiectatica bzw. Agamma-
globulinämie vom Schweizer Typ festgestellt. Abb. 6 zeigt

den Stammbaum jener Sippe:

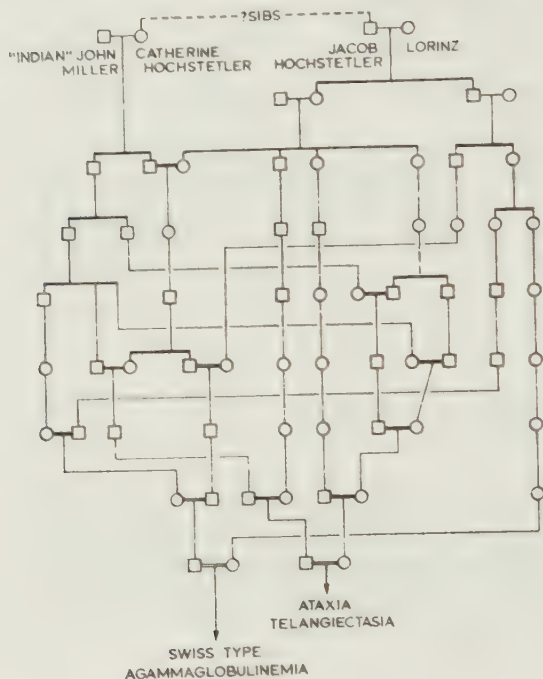


Abb. 6 (aus McKUSICK und CROSS: Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia. Two genetic disorders of the immune mechanism in related Amish sibships. - J. Amer. Med. Ass. 195 (1966) 739-745). Alle vier Eltern stammen von Jacob Hochstetler und seiner Frau ab. Außerdem sind drei der vier Eltern Nachkommen von John Miller, dessen Frau wahrscheinlich eine Schwester von Jacob Hochstetler gewesen ist.

McKUSICK hält eine genetische Identität von AT und SAG für möglich: "The variation of immunoglobulins makes it possible that SAG and AT are expressions of the same gene. In its

severe form, early death precludes full oculocutaneous and neurological manifestations. In its milder form, the disorder is compatible with survival to the second or third decade and allows the expression of the additional components of the complete syndrome" (McKUSICK und CROSS, 1966).

C) Erbmodus

Genetisch-statistische Auswertungen von Familienbeobachtungen zur Analyse des Erbmodus wurden von TADJOENIN und FRASER (1965), FERAk et al., (1965, 1968) und LAMY (1964) durchgeführt. Zusammenfassende Darstellungen der Genetik finden sich in den Handbuchbeiträgen von BECKER (1966) und KOCH (1966, 1972).

Aufgrund der Familienbefunde wird für die Ataxia teleangiectatica allgemein ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen. Nach FERAk et al., (1968) "ataxia telangiectasia behaves like a trait controlled by a pair of autosomal recessive genes with complete penetrance and pleiotropic effect. The estimated segregation ratio after correcting the bias of sampling amounts $p = 0,239 \pm 0,035$, very close to the expected $p = 0,25$. The observed number of sibships with only one affected member does not differ significantly from that expected under the condition of $p = 0,25$. This observation supports the view that nonhereditary cases of this disease (phaenocopies) do not exist."

Einen Fall mit anscheinend dominanter Vererbung (Ataxie und konjunktivale Teleangiektasien bei Vater und Tochter) beschrieben PAINE und EFRON (1963). Aufgrund der etwas uncharakteristischen Symptomatik vermuten die Autoren jedoch, daß es sich hier um ein zufälliges Zusammentreffen von okulären Teleangiektasien und dominant vererbter spino-cerebellarer Degeneration handelt.

D) Blutsverwandtschaft bei den Eltern von AT-Patienten

Bei seltenen rezessiven Erbkrankheiten findet man im allgemeinen einen hohen Anteil von Verwandtenehen unter den Eltern der Merkmalsträger. Beobachtungen über Blutsverwandtschaft der Eltern von AT-Patienten sind in dem Handbuchbeitrag von KOCH (1972) aufgeführt. Weitere Mitteilungen finden sich bei ERSOY und BERKEL (1974), KIRAN et al., (1974), COHEN et al., (1975) und HAYASHI und SCHMID (1975). Bei Analysen zahlreicher Familienanamnesen aus der Literatur ermittelten TADJOENIN und FRASER (1965) bei 3,1 - 4,4 %, FERAK et al., (1968) bei 6,2 % der Eltern Verwandtenehen. Dieser Prozentsatz wird für nicht sehr hoch erachtet: "On the basis of relatively low percentage of cousin marriage among the parents of affected children a conclusion can be drawn that ataxia-telangiectasia is a more frequent condition than generally supposed" (FERAK et al., 1968). Auf die Problematik der Bewertung derartiger Zahlen weisen TADJOENIN und FRASER (1965) hin: "It is difficult to give

an estimate of the consanguinity rate in the "general population" for comparison, as the families reviewed come from various parts of the world with differing consanguinity rates." Aus der Türkei wird z.B. ein Anteil von 60 bzw. 85 % Verwandtenehen unter den Eltern von AT-Patienten mitgeteilt (KIRAN et al., 1973, bzw. ERSOY et al., 1974); die Häufigkeit von Verwandtenehen in der Durchschnittsbevölkerung liegt dort jedoch bei etwa 25 % (ERSOY und BERKEL, 1974).

E) Zur Frage der Heterozygotenbestimmung

Die Häufigkeit heterozygoter, phänotypisch gesunder Genträger wird von SWIFT et al., (1976) auf 1 % der Durchschnittsbevölkerung geschätzt. Es ist allerdings bis heute noch keine Methode zur sicheren Identifizierung heterozygoter Genträger bekannt.

F) Familienbeobachtungen

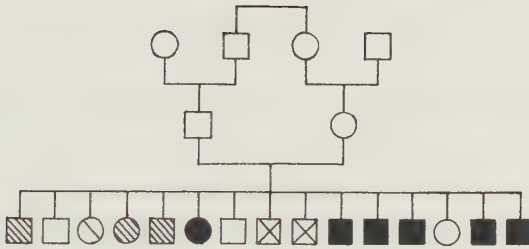
1) Immunologische Befunde in AT-Familien

Untersuchungen der immunologischen Verhältnisse bei Eltern und Geschwistern von AT-Patienten zeigen teilweise deutliche Abweichungen von den Werten von Kontrollgruppen (EPSTEIN et al., 1966; GERBEAUX et al., 1966; KIRAN et al., 1973; MALAVIYA, 1973); diese Be-

funde sind jedoch inkonstant.

EPSTEIN et al., (1966) untersuchte 46 Familienangehörige von AT- Patienten (25 Eltern, 21 gesunde Geschwister) und fand sowohl bei Eltern als auch bei Geschwistern in etwa der Hälfte der Fälle abgeschwächte allergische Reaktionen vom Spättyp; der Serum-IgA-Spiegel war bei einem Teil der gesunden Geschwister erniedrigt, bei den Eltern jedoch im Normbereich. KIRAN et al., (1973) kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

- 2) Isolierte Teleangiektasien ohne neurologische Symptomatik: Bisweilen wurden in AT-Familien bei klinisch gesunden Familienmitgliedern isolierte Teleangiektasien beobachtet; diesbezügliche Mitteilungen stammen von JUNGO et al., (1963), AMMANN et al., (1965), SMEBY (1966), SCHMID und JERUSALEM, (1972), DUTAU et al., (1974) und HAYASHI und SCHMID (1975). Abb. 7 zeigt den Stammbaum einer Familie, in der neben dem Vollbild der Ataxia teleangiectatica auch Träger isolierter Teleangiektasien oder klinisch nicht manifester immunologischer Anomalien aufgetreten sind. Die Eltern sind blutsverwandt und weisen keine Anomalien auf.



- /■ bei Geburt verstorben; ■● Ataxia teleangiectatica;
□○ normale Kinder; ⊠⊠ isolierte Teleangiektasien;
⊠/○ Anomalien des zellulären Immunsystems.

Abb. 7: Stammbaum der Familie A...
(aus DUTAU, CORBERAND, ABBAL, BLANC, CLAVERIE,
ROCHICCIOLI: Ataxie-télangiectasie avec déficit
immunitaire mixte et formes apparentées.
Rev. Med. Toulouse 10 (1974) 831 - 840).

3) Malignome in AT-Familien

REED und Mitarbeiter wiesen 1966 erstmals darauf hin, daß nicht nur bei AT-Patienten, sondern auch unter deren nahen Verwandten ein hoher Anteil von Malignomen zu beobachten ist. Eine statistische Auswertung von 329 Todesfällen in 27 AT-Familien, durchgeführt von SWIFT et al., (1976) führte zu folgenden Resultaten:

- a) Der Anteil maligner Neoplasmen als Todesursache ist signifikant erhöht, insbesondere bei Todesfällen vor dem 45. Lebensjahr. "For AT heterozygotes younger than age 45, the risk of dying from a malignant neoplasm was estimated to be greater than 5 times the risk for the

general population. A-T heterozygotes may comprise more than 5 % of all persons dying from a cancer before age 45" (SWIFT et al., 1976).

- b) "...it appears likely that the A-T gene predisposes the heterozygous carrier to leukemia and lymphoma and to ovarian, biliary system, and gastric carcinomas."
- c) The likelihood of an association between the A-T gene and malignant neoplasms is strengthened by the fact that ... the ratio of observed to expected deaths increases with increasing probability of heterozygosity for the A-T gene" (SWIFT et al., 1976).

Abb. 8 zeigt den Stammbaum einer AT-Familie mit gehäuften malignen Erkrankungen:

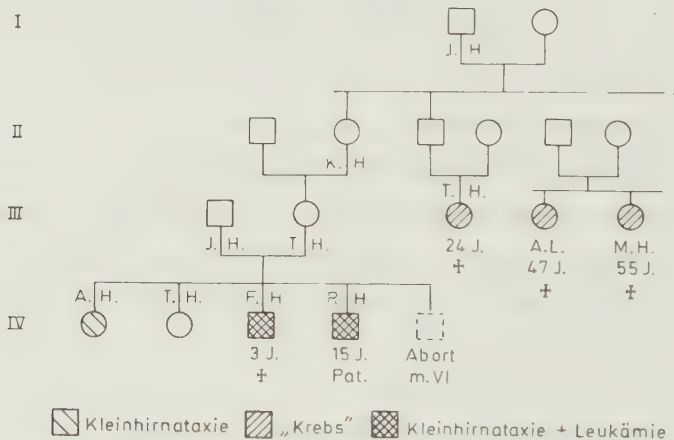


Abb. 8: (aus LAMPERT: Akute lymphoblastische Leukämie bei Geschwistern mit progressiver Kleinhirnataxie (Louis-Bar-Syndrom). - Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 217 - 220.

Stammbaum der Familie H. mit Geschwistererkrankung von progressiver Kleinhirnataxie (A.H., F.H., R.H.) und akuter lymphoblastischer Leukämie (F.H., R.H.). Drei Cousinen der Mutter waren an M. Hodgkin, Mammakarzinom und "maligner Kollagenerkrankung" (?) verstorben.

IV) Cytogenetik der Ataxia teleangiectatica

A) Einführung: Ataxia teleangiectatica - ein Chromosomenbruchsyndrom

HECHT und Mitarbeiter beobachteten 1966 erstmals einen hohen Anteil von Chromosomenbrüchen (20 - 30 %) in den Lymphocytenkulturen eines AT-Patienten. Nachfolgende cytogenetische Untersuchungen anderer Autoren bestätigten, daß eine erhöhte Chromosomeninstabilität bei einem großen Teil der Patienten vorliegt (s. Tabelle 1 und 2). Diese Befunde führten zur Zuordnung der Ataxia teleangiectatica zu den Chromosomenbruchsyndromen, zu denen außerdem Fanconi-Anämie, Bloom-Syndrom und - nach neueren Befunden (GERMAN, 1972) auch Xeroderma pigmentosum gerechnet werden. All diesen Krankheitsbildern ist gemeinsam, daß bei normalem Basis-karyotyp ein relativ hoher Prozentsatz beschädigter oder umstrukturierter Chromosomen zu finden ist. Das Muster der beobachteten Aberrationen ist bei den vier Syndromen unterschiedlich. Folgende Anomalien sind charakteristisch für die Ataxia teleangiectatica:

- 1) erhöhte Chromosomenbrüchigkeit und daraus resultierende unspezifische Strukturaberrationen (s. C.a.1.)
- 2) Auftreten von Zellklonen mit abnormem, möglicherweise spezifischem Karyotyp (s. C.b.).

B) Chromosomenbefunde seit 1966

1) Chromosomenbefunde in Lymphocytenkulturen (Tabelle 1)

Die folgende Aufstellung gibt eine Übersicht über die seit 1966 veröffentlichten Mitteilungen über Chromosomenanomalien in Lymphocytenkulturen von Probanden mit Ataxia teleangiectatica:

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklone)	Bruchhäufigkeit ¹⁾			Lymphocytenklone
			a	b	c	
BOCHKOV et al. (45)	23 Fälle	Chromosomenaberrationen in 4 - 11% der Zellen. Aberrationen vom Chromatidtyp: Aberrationen vom Chromosomentyp = 60 : 40 Endoreduplikationen und Polyploidie rel. häufig.	0,04		4	bei 8 Patienten in 5 - 10% der Zellen vorhanden. Karyotyp der Zellklone: 46,t(Dq-,Cq+) {3x} 46,XX,t(Dq-,Dq+) {1x} 46,XX,t(Dq-,Dq+)/47,XX+C {1x} 46,XX,Dq- {1x} 46,XX,+C {1x} 46,XY,+C {1x}
			0,12		11%	
COHEN et al. (91)	7 Fälle	Bruchrate bei allen 7 Patienten signifikant erhöht.	0,05 - 0,24			Zellklon des Karyotyps 14q+ bei allen 7 Patienten; umfaßt 2 - 8% der Zellen

1) Die Häufigkeitsangaben in der Literatur sind aufgrund unterschiedlicher Zählverfahren nicht uneingeschränkt miteinander vergleichbar. Daher erfolgte eine Aufgliederung in drei Spalten:
a) Brüche pro Zelle (Normalwert: bis 4,1)
b) Anteil abnormer Zellen in % (Normalwert: bis 1%)
c) Anteil abnormer Zellen in %, einschließlichen der zu einem Klon gehörenden Zellen.

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytoogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklone)	Bruch- fraktioniert			
			a	b	c	
GOODMAN et al. (155)	N.H.	keine Mitosen			100	Lymphocytenklone 45, XX; Translokation in D- Gruppe bei allen Zellen.
GARDNER et al. (160)	S.A.-1. S.A.-8.	Chromosomenbrüche in 4 von 12 Zellen Chromosomenbrüche in 3 von 12 Zellen				- -
BRADSHAW (172)	4 Fälle; identisch mit Fall 1, 2, 5, 7 v. n. LXIII	hoher Anteil an Chro. - Anaberrationen				46, XX, t(14;14)(q12;q31) 46, XX, t(x;14)(q27;q12) (Näheres s. OXFORD et al., Fall 1 und 2).
HATCHER et al. (185)	F., - J. M., 12 J.	Chromosomenbrüche in 6 von 100 Zellen Chromosomenbrüche in 11 von 100 Zellen		66	13	- -

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklone)	Bruchhäufigkeit			Lymphocytenklone
			a	b	c	
HAYASHI et al. (188)	5 Fälle	bei 4 Patienten: Chromatidaberrationen im oberen Normbereich; Chromosomenaberrationen (v.a. azen-trische Fragmente) erhöht.				
	T.K.			12,3%	-	
	J.K.			11,5%	-	
	M.I.			5%	-	
	B.I.			etwa 20%	96%	96% der Metaphasen enthielten Tandem-Duplikation 14q. 4 Jahre vorher waren es 80%.
	A.C.	klinisch schwerster Fall; jedoch keine cytogenet. Anomalien.				
HECHT et al. (191)	identisch mit Fall von HECHT (195)	Chromosomenbrüche in 20 - 30% der Lymphocyten.		20 - 30%		
HECHT et al. (190)	ident. mit Fall von HECHT (195)					Erste Beschreibung eines Lymphocytenklons bei AT

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklone)	Bruchhäufigkeit			Lymphocytenklone
			a	b	c	
HECHT et al. (195)	Fall 1 Erste Befunde:	Chromosomenbrüche in 25% der Lymphocyten; 73% der Brüche betreffen nur ein Chromatid.		25%		nachträglich festgestellt: eine Zelle mit der Translokation 46,XY,t(14;14)(q12;q31)
	nach 3,5 Jahren	Annahme der Brüche mit An wachsen eines D/D-Translokationsklons. Brüche in 1,7% der Zellen mit, in 4,3% der Zellen ohne Translokation. Anstieg dizentrischer Chromosomen.		2,9%	59%	Klon des Typs 46,XY,t(14;14)(q12;q31) von 1-2% auf 56-78% angewachsen.
	weitere 6 Patienten	erhöhter Anteil an Chromosomenbrüchen bei allen 6.				
HOOK et al. (207)	1	keine Angaben				46,XX,14q+
LISKER et al. (250)	1	Chromosomenbrüche (meist vom Chromatidtyp) bei 22 von 60 Zellen.		36%		-
McCAW et al. (270)	Fall A	keine Mitteilung				46,XY,t(14q-;6q+)

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklone)	Bruchhäufigkeit			Lymphocytenklone
			a	b	c	
McCAW et al. (Fortsetzung)	Fall O	keine Mitteilung				46, XX, r14 60% der Zellen
	Fall Q	"				46, XX, t(14q-;7q+) Anstieg von 0 auf 3%
	Fall R	"				46, XX, t(14q-;7p+) 2% der Zellen
	Fall U	"				46, XY, 14q+ 29% der Zellen
	Fall V	"				46, XX, t(14q-;14q+) Anstieg von 21 auf 100% in 7 Jahren
NELSON et al. (289)	Erstbeobachtung nach 1 Jhr.	keine Chromosomenbrüche			70%	46, XY, t(X;14)(q28;q13) umfaßt 70% der Zellen
		"			90%	der Klon ist auf 90% der Zellen angewachsen.
OXFORD et al. (299)	7 Fälle	bei allen 7 Erhöhung von Gaps und Brüchen, abnormen Chromosomen und nicht-klonalen Translokationen:				

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklon)	Bruchhäufigkeit			Lymphocytenklone
			a	b	c	
OXFORD et al. (Fortsetzung)	Fall 1 1. Untersuchung nach 29 Monaten	s.o.			16%	46, XX, t(14;14)(q12;q32) bei 1% der Zellen
	Fall 2 1. Untersuchung nach 28 Monaten	s.o.			50%	Klon ist auf 38% der Zellen angewachsen.
	Fall 3	s.o.		22%	85%	46, X, t(X;14)(q27;q12) bei 80% der Zellen
		bei späterer Untersuchung leichter Rückgang der Anomalien		15%	76%	leichter Rückgang des Zellklons auf 69% der Zellen
	Fall 4	s.o.		35%	-	-
	Fall 5	weniger Anomalien nach 1 Jahr s.o.		19%	-	-
					54%	Markerchromosom (wahrscheinlich abnormes Chromosom 14) in 29% der Zellen

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklone)	Bruchhäufigkeit			Lymphocytenklone
			a	b	c	
OXFORD et al. (Fortsetzung)	Fall 6	s.o.		20%		-
	Fall 7	s.o.		25%		-
PFEIFFER (317)	6 Patienten	bei 2 Patienten: Chromosomen- und Chromatidbrüche erhöht.		12% und 15%		-
						-
		bei 2 weiteren Patienten: hoher Anteil an polyploidischen Zellen und Endoreduplikationen. keine besonderen Befunde bei 2 Patienten.				46,XY,Dq+ in 65% der Zellen bzw. 46,XY,-D;Dq+ bei 30% der Zellen
						- -
RARY et al. (329)	X,11	keine Mitteilung				45,XY,-14;-14+t(14;14) (q12;q31) wechselnde Häufigkeit: 6 - 50 - 29 - 24 - 0% in 2 Monaten.
SCHMID et al. (354)	B.I.	Chromosomenbrüche im Normbereich.		2%		Klon des Karyotyps 46,XY,Dq+ umfaßt über 83% der Zellen.

Beobachtung	Anzahl bzw. Identifizierung der Fälle	Cytogenetische Befunde (ohne Lymphocytenklone)	Bruchhäufigkeit			Lymphocytenklone
			a	b	c	
SCHULER et al. (363)	4 Fälle untersucht; Anomalien in 1 Fall:	Brüche in 4 von 38 Zellen			10%	-

2) Chromosomenbefunde in Fibroblastenkulturen

Zur Klärung der Frage, ob die beschriebenen Chromosomenaberrationen auf Zellen lymphatischen Ursprungs beschränkt sind, wurden von einigen Autoren Chromosomenanalysen in Fibroblastenkulturen durchgeführt. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Beobachtung	Fälle	cytogenetische Befunde	Anteil abnormer Zellen
COHEN et al. (92)	6 Fälle	signifikant erhöhte Bruchrate im Vergleich mit Kontrollgruppen; die Bruchrate ist in Fibroblastenkulturen 5x höher als in Lymphocytenkulturen. 14q+ Marker-Chromosom, das in Lymphocytenkulturen beobachtet wurde, war in allen Fibroblastenkulturen vorhanden.	20-72% 2-9%
HARNDEN (182)	J.G. F.G.	D/F-Translokation in allen untersuchten Zellen; außerdem hoher Anteil unspezifischer Aberrationen (Translokationen, Spalten, Brüche). Es konnten nur wenige Zellen untersucht werden. Diese enthielten zahlreiche Aberrationen, v.a. Spalten, Brüche und unspezifische Translokationen.	100% 100% (nach OXFORD, 299)
HECHT et al. (195)		keine Chromosomenanomalien in Fibroblastenkultur.	-
OXFORD et al.	6 Fälle	Fall 1 u. 2: s. HARNDEN. Bei den 4 weiteren Fällen: hoher Anteil abnormer Zellen, unspezifische Aberrationen. In einem Fall zusätzlich kleiner Zellklon (5 von 100 Zellen).	26-64%

COHEN und Mitarbeiter (1975) kommen aufgrund ihrer Beobachtungen zu folgendem Schluß: "The increased rate of chromosome damage in the fibroblasts of A-T patients clearly indicates that this phenomenon is not restricted to cells of lymphoid origin." Bei ihren Patienten war die Bruchrate in Fibroblastenkulturen etwa fünf mal so hoch wie in den Lymphocytenkulturen. "This difference in tissue response cannot readily be explained by a natural increased sensitivity of fibroblasts over lymphocytes, since similar differences were not observed between the two tissues in normal cells, nor among patients with other spontaneous chromosome breakage syndromes. Therefore, one may conclude that this property is associated with the A-T genotype of the individual."

C) Erläuterung der cytogenetischen Befunde

1) Chromosomenbrüche und unspezifische Strukturaberrationen

a) Typen und Häufigkeit

Folgende Chromosomenanomalien werden bei der Ataxia teleangiectatica hauptsächlich beschrieben:

- 1) Fragmente, Brüche und Spalten (ungefärbte Chromatidanteile)
 - a) vom Chromatidtyp (nur ein Chromatid beteiligt)
 - b) vom Chromosomentyp (beide Chromatide an der gleichen Stelle betroffen).

- 2) Abnorme Chromosomen als Ergebnis von Austausch- und Translokationsvorgängen (dizentrische, abnorme monozentrische Chromosomen, Ringchromosomen).

Die Angaben über die Häufigkeit der verschiedenen Aberrationstypen sind unterschiedlich (s. Tabelle 1 und 2).

HARNDEN (1974) kommt aufgrund einer Zusammenstellung von Fällen aus der Literatur und eigenen Beobachtungen zu folgendem Resultat: "The occurrence of chromatid gaps and breaks does not appear to be a regular feature in this syndrome. ... Much more significant is the incidence of chromosome rearrangements leading to the formation of dicentric or abnormal monocentric chromosomes. ... It is possible that gaps and breaks are commoner in younger patients, and rearrangements in older ones" (HARNDEN, 1974).

Zur Art der "Chromosomenumstellungen" schreibt COHEN, (1975):

"It is of interest that of the structural rearrangements observed in A-T, dicentrics appeared most frequently. Similar findings have also been observed by PFEIFFER, (1970) and PARRINGTON and DELHANTY (cited by HARNDEN, 1974)."

HAYASHI und SCHMID, (1975) teilen mit, daß die bei ihren fünf Patienten gefundenen dizentrischen Chromosomen alle einem bestimmten Typ angehören: "In their formation no chromosome material was lost and they all seem to have arisen by end-to-end fusions."

b) Verteilung der Aberrationen auf die Chromosomengruppen

OXFORD und Mitarbeiter fanden 1974, daß hinsichtlich der Beteiligung an strukturellen Aberrationen Unterschiede zwischen den Chromosomengruppen bestehen; (Lymphocytenklone wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt). Die Chromosomen der D und G-Gruppe waren signifikant häufiger an strukturellen Anomalien beteiligt: "The excess involvement of G group chromosomes is attributed apparently to one patient, suggesting some unusual feature of this patient. In the case of D-group chromosomes, however, the excess is attributed to all cases, suggesting that in this disease there is some predisposition for D-group chromosomes involved in rearrangements." Auch BOCHKOV et al., (1974) stellten bei einer Analyse von 159 beschädigten Chromosomen von 23 Patienten eine ungleiche Verteilung der Chromosomenbrüche fest: Die Anzahl der Brüche in Gruppe C und D war gegenüber der erwarteten Häufigkeit (errechnet nach der relativen Länge der Chromosomen in der Metaphase und zutreffend für gesunde Personen) erhöht, während in Gruppe F und G weniger Brüche gefunden wurden als einer zufälligen Verteilung entsprechen würde.

2) abnorme Zellklone

Eine cytogenetische Anomalie, die weder bei Fanconi-Anämie noch beim Bloom-Syndrom beobachtet wird (HARNDEN, 1974), ist das Auftreten abnormer Lymphocytenklone. Seit den ersten Berichten über AT-Patienten mit gleichartigen Chromosomenaberrationen in mehreren Zellen (GOODMAN et al., 1969; HECHT und CASE, 1969) wurde eine Vielzahl derartiger Beobachtungen veröffentlicht (s. Tabelle 1).

a) Entstehung

Es sind im Prinzip zwei verschiedene Entstehungsmechanismen für Zellpopulationen mit gleichartigen Chromosomenaberrationen denkbar: Es kann sich um einen echten, aus einer gemeinsamen Stammzelle entstandenen Zellklon handeln, oder die Übereinstimmenden Anomalien resultieren aus wiederholten spontanen Aberrationen des gleichen Typs (HOOK et al., 1975; McCRAW et al., 1975). HOOK (1975) teilt eine Beobachtung mit, die sehr für die Theorie klonalen Ursprungs spricht: "Six adjacent metaphases, each with the same cytogenetic aberration of a group D chromosome, most probably a No. 14, were observed in a field of a slide from a 96-hour culture of lymphocytes from an individual with ataxia-telangiectasia. None of the 304 other metaphases examined from this or other simultaneous cultures of this individual showed such

an aberration. It seems most likely that an "in situ" marked clone has been observed and this supports interpretation of consistent cytogenetic abnormalities in those with AT as having clonal origin (HOOK et al., 1975).

b) Spezifität des Karyotyps

Die bei AT-Patienten beobachteten Lymphocytenklone weisen spezifische Anomalien des Karyotyps auf. Stellvertretend für eine ganze Reihe von Autoren, die zu ähnlichen Ergebnissen kommen (HARNDEN, 1974; OXFORD et al., 1974; COHEN et al., 1975; HAYASHI und SCHMID, 1975; HOOK et al., 1975; McCaw et al., 1975) sei hier die Zusammenfassung von RARY et al., (1975) über die Chromosomenaberrationen in Zellklonen zitiert: "All involve a chromosome of the D group, and in each case where banding techniques have been applied the chromosome has been identified as a number 14. HARNDEN (1974) has noted that the region 14q12 is often, if not always, involved. ... Although translocations with other autosomes or the X have been reported (HECHT et al., 1973; HARNDEN, 1974), most cases appear to involve translocations between D-group chromosomes to give rise to a long acrocentric reported as Dq+ (SCHMID und JERUSALEM, 1972; COHEN et al., 1973) or 14q+;14q- where banding analysis was done (HECHT et al., 1973; HARNDEN, 1974). In all of the banding analyses including our own, the translocation is specifically t(14;14)(q12;q31).

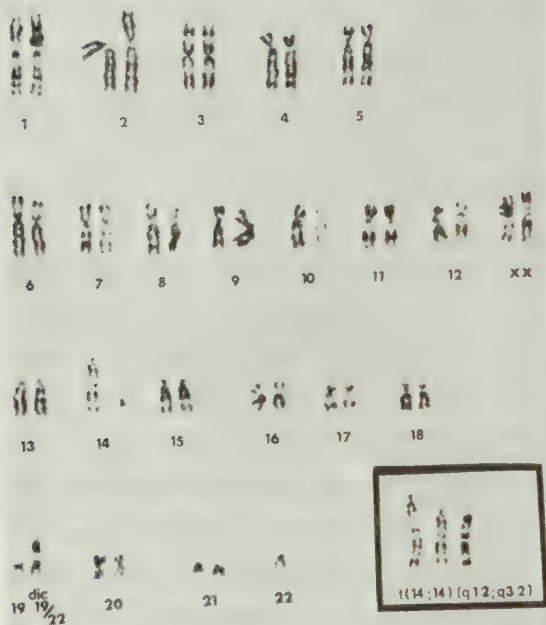


Abb. 9: (aus OXFORD, HARNDEN, PARRINGTON und DELHANTY: Specific chromosome aberrations in ataxia telangiectasia. - J. Med. Genet. 12 (1975) 251 - 262). Karyotyp von Klonzellen mit der Translokation (14;14)(q12;q32). Im umrandeten Feld ist das 14-Markerchromosom aus drei anderen Zellen des Klons abgebildet. Zusätzlich war ein dizentrisches Chromosom, gebildet aus einem Chromosom 19 und einem Chromosom 22, vorhanden (zufällige Veränderung).

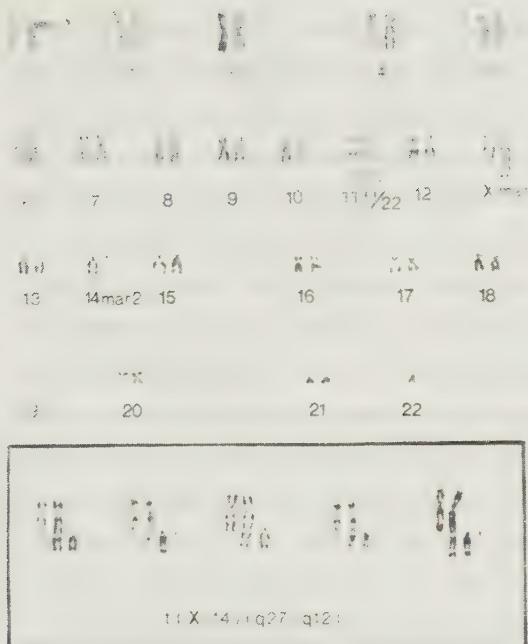


Abb. 10: (aus OXFORD, HARNDEN, PARRINGTON und DELHANTY: Specific chromosome aberrations in ataxia telangiectasia. - J. Med. Genet. 12 (1975) 251 - 262). Karyotyp von Klonzellen mit der Translokation (X;14)(q27;q12). Im umrandeten Feld sind die an der Translokation beteiligten Chromosomen aus 5 weiteren Zellen des Klons abgebildet. Zusätzlich findet sich ein dizentrisches Chromosom, gebildet aus einem Chromosom 11 und einem Chromosom 22 (zufällige Veränderung).

c) Proliferativer Vorteil der Klon-Zellen

Zu der Tatsache, daß die bei der Ataxia teleangiectatica beobachteten Lymphocytenklone regelmäßig charakteristische Veränderungen von Chromosom 14 aufweisen, schreibt McCaw et al., (1975): "Chromosome rearrangements occur in cultured lymphocytes from normal persons. It is interesting that these rearrangements tend to involve the long arm of chromosome 14 and that the breakpoints cluster in the 14q12 band, as has been observed in the AT lymphocyte clones. We think it highly likely that chromosome rearrangements occurring in the 14q12 band may accord a selective advantage to lymphocytes, particularly in disorders such as A-T. The advantage may derive from increased rate of cell division or prolonged cell lifespan. An increased mitotic rate, concomitant with decreased chromosome breakage has been observed in A-T translocation lymphocytes (HECHT et al., 1973)."

Derartige Zellklone konnten bisher jedoch nur bei einem Teil der untersuchten Fälle nachgewiesen werden. "However, in some patients (apparently lacking the clone) it may indeed be present but in frequencies too low to be ascertained without screening an inordinate number of cells. Continued serial study of such patients might reveal the presence of this abnormal clone, for its frequency has dramatically increased with time in some patients" (COHEN et al., 1975).

d) Zusammenhang zwischen Lymphocytenklonen und Malignomen

Die beschriebenen Lymphocytenklone gelten primär als nicht maligne. HECHT und CASE (1969) sprechen von "a nonmalignant clone of lymphocytes with a proliferative advantage." Eine Beobachtung von HECHT und McCRAW, (1974) - Leukämiezellen eines AT-Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie stimmten im Karyotyp mit einem früher gefundenen Lymphocytenklon überein - könnte auf einen prämaligen Charakter derartiger Zellklone hinweisen. BOCHKOV (1974) sieht zwei mögliche Beziehungen zwischen Lymphocytenklonen und der Disposition zu Malignomen des lymphatischen Systems: "Either the marked clones represent a step toward lymphoid neoplasia, to which the patients with ataxia-telangiectasia are pre-disposed, or proliferation of abnormal clones and malignization in such patients appear as two independent processes against a background of immunoglobulin deficit" (BOCHKOV et al., 1974).

3) Polyploidie und Endoreduplikationen

PFEIFFER (1970) berichtet über einen hohen Anteil polyploider Zellen bei zwei älteren AT-Patienten. BOCHKOV et al., (1974) beobachteten bei fast allen ihrer 23 Patienten einen erhöhten Anteil an polyploiden Zellen bzw. Endoreduplikationen: Die Häufigkeiten polyploider Zellen lagen

zwischen 0 und 16 ‰ (Mittel 5 ‰); (Normalwerte: 0 - 4 ‰; Mittel 0,8 ‰); Endoreduplikationen fanden sich bei 0 - 12 ‰ (Mittel 4,5 ‰) der Zellen; (Normalwerte: 0 - 1 ‰; Mittel 0,2 ‰).

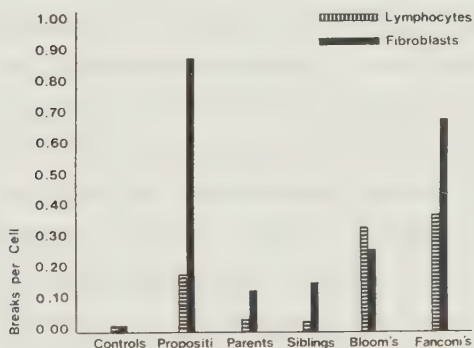
"This is evidence of the essential suppression of cell division processes in patients with ataxia-telangiectasia. This suggests that the doubling and following separation of chromosomes occur in the patients cells in which no spindle formed and whose nuclear membrane did not disappear" (BOCHKOV et al., 1974).

D) Familienbefunde

Chromosomenbestimmungen bei Eltern und Geschwistern von AT-Patienten wurden von GROPP und FLATZ (1967), SCHMID und JERUSALEM (1972), HARNDEN (1974), COHEN et al., (1975), NELSON et al., (1975) und OXFORD et al., (1975) durchgeführt.

OXFORD untersuchte Lymphocytenkulturen von 10 Eltern und 5 gesunden Geschwistern, sowie Fibroblastenkulturen von 6 Eltern. In 5 der 6 Fibroblastenkulturen fanden sich ein oder mehrere Zellklone sowie ein relativ hoher Anteil von Chromosomenaberrationen. Auch in den Lymphocytenkulturen war der Anteil abnormer Zellen insgesamt leicht erhöht. COHEN und Mitarbeiter hatten 1975 festgestellt, daß die Bruchrate in Fibroblastenkulturen von AT Patienten signifikant höher war als in Lymphocytenkulturen (s. Tabelle 2).

Ihre Auswertung der Zellkulturen von 7 Eltern und 10 gesunden Geschwistern ergab eine ähnliche Verteilung der Aberrationen bei den Familienangehörigen: Während Chromosomenanomalien in Fibroblasten und Lymphocyten von Normalpersonen gleich häufig vorkommen, verhielten sich bei AT-Patienten die Aberrationshäufigkeiten in den beiden Zelltypen wie 5:1, bei den gesunden Eltern und Geschwistern wie 3:1. Nachstehende Abbildung veranschaulicht diesen Befund:



Comparison of rates of chromosome damage in peripheral lymphocytes and cultured fibroblasts.

Abb. 11: aus COHEN, SHAHAM, DAGAN, SHMUELI und KOHN: Cytogenetic investigations in families with ataxia-telangiectasia. - Cytogenet. Cell. Genet. 15 (1975) 338 - 356.

Die Untersuchungen einzelner Familien von GROPP und FLATZ (1967), SCHMID und JERUSALEM (1972) und NELSON et al., (1975) ergaben keine Anomalien der Chromosomen.

E) Der mögliche pathogenetische Grunddefekt

Als molekularer Grunddefekt der Ataxia teleangiectatica kommt nach neuesten Erkenntnissen eine angeborene Störung eines DNA-Reparatur-Systems in Frage (HOAR und SARGENT, 1976; PATERSON et al., 1976; TAYLOR et al., 1976). Folgende Befunde sprechen für einen derartigen Enzymdefekt: AT-Patienten zeigen eine außergewöhnliche Empfindlichkeit gegenüber ionisierenden Strahlen. GOTOFF et al., (1967), MORGAN et al., (1968) und CUNLIFFE et al., (1974) beschrieben Todesfälle infolge therapeutischer Strahlendosen. In Zellkulturen von AT-Patienten entstehen durch Strahlenexposition signifikant mehr Chromosomenaberrationen als in Kontrollkulturen (HIGURASHI und CONEN, 1973; TAYLOR et al., 1976), und die Anzahl überlebender Zellen ist deutlich erniedrigt (TAYLOR et al., 1975). HOAR konnte 1976 zeigen, daß auch gegenüber einigen DNA-schädigenden chemischen Agentien (Actinomycin, Mitomycin D, Methyl-methan-sulfonat) eine gesteigerte Empfindlichkeit der AT-Zellen besteht. "Since the principal damage induced by both types of agents occurs in the DNA and seems to be acted on by the same enzymatic repair mechanisms, it would seem probable that the molecular basis for the clinical radiosensitivity of AT-patients stems from a deficient DNA repair mechanism" (PATERSON et al., 1976). TAYLOR et al., (1975, 1976), PATERSON et al., (1976), HOAR und SARGENT (1976) und LEHMANN und STEVENS (1977) suchten nach einem physico-chemischen Nachweis des postulierten Enzymdefekts. Sie kommen

zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Einzel- und Doppelstrangbrüche werden anscheinend normal repariert (TAYLOR et al., 1975 und 1976; PATERSON et al., 1976; LEHMANN und STEVENS, 1977).
- 2) Eine verminderte Excision strahleninduzierter Basen-defekte konnte von PATERSON et al., (1976) bei drei Patienten nachgewiesen werden. "AT strains are proficient in excision repair of ultraviolet photoproducts but defective in excision of γ -modified base residues, whereas the reverse is found in xeroderma pigmentosum strains. ... It therefore seems that the enzymatic defect in the AT cell lines specifically affects the endonuclease active on γ -modified base residues" (PATERSON et al., 1976).

Unveröffentlichte Ergebnisse von PATERSON (nach HOAR und SARGENT, 1976) könnten auf Heterogenität auf biochemischer Ebene hinweisen.

V. Zusammenfassung

1. Über die Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar Syndrom) wurden seit der Erstbeschreibung im Jahr 1941 durch Mme. LOUIS-BAR insgesamt 441 Arbeiten veröffentlicht. Der größte Teil der Beobachtungen aus den Jahren 1941 bis 1977 stammt aus den USA, gefolgt von den Ländern Westeuropas und der UdSSR; aber auch aus Japan, Indien, dem vorderen Orient, aus Südamerika, Australien und Afrika werden Beobachtungen des Krankheitsbildes mitgeteilt. Die Ataxia teleangiectatica kommt bei allen Rassen vor.
2. Das klinische Bild der Ataxia teleangiectatica wird geprägt durch eine progressive cerebelläre Ataxie mit späterer extrapyramidaler und spinaler Beteiligung, durch okulokutane Teleangiektasien sowie eine Insuffizienz des zellulären und humoralen Immunsystems. Schwere (pulmonale) Infektionen und die Tendenz zur Entwicklung von Malignomen bestimmen die Prognose der Erkrankung.
3. Aufgrund der Familienbefunde wird für die Ataxia teleangiectatica ein autosomal-rezessiver Erbgang mit vollständiger Penetranz und pleiotroper Wirkung des verantwortlichen Gens angenommen. Der relativ geringe Anteil von Verwandtenehen unter den Eltern der Merkmalsträger (nach FERAK et al., 1968: 6,2 % Verwandtenehen) läßt vermuten, daß die Anlage in der Durchschnittsbevölkerung häufiger ist

als allgemein angenommen wird. Erste regionale Schätzungen ergaben eine Häufigkeit von 2-3 : 100 000 im Gebiet von Los Angeles (BODER und SEDGWICK, 1972) und eine Häufigkeit von 1 : 8 000 bei jüdisch-marokkanischen Bevölkerungsgruppen in Israel (LEVIN und PERLOV, 1971). Die Genfrequenz in der Durchschnittsbevölkerung wurde auf 1 % geschätzt (SWIFT et al., 1976). Es ist noch keine Methode zur Identifizierung heterozygoter Anlageträger bekannt.

4. Bei gesunden Verwandten von AT-Patienten wurden bisweilen immunologische Anomalien oder okulokutane Teleangiectasien beschrieben; dies sind jedoch inkonstante Befunde. Statistisch nachgewiesen ist dagegen ein erhöhtes Malignomrisiko für heterozygote Träger des AT-Gens. Insbesondere scheint eine Prädisposition für Leukämie und maligne Lymphome sowie für Ovarial-, Gallengangs- und Magencarcinome zu bestehen (SWIFT et al., 1976).

5. Ataxia teleangiectatica gehört zu den Chromosomenbruchsyndromen (Fanconi-Anämie, Bloom-Syndrom und Xeroderma pigmentosum) und ist durch folgende cytogenetische Befunde charakterisiert:

a) In Lymphocyten- und Fibroblastenkulturen zeigt sich ein hohes Maß an Chromosomeninstabilität mit Bildung von Gaps, Brüchen und Fragmenten sowie variablen Chromosomenumstellungen (v.a. Translokationen und dizentrische Chromosomen). Die Angaben über die Häufigkeit der verschiedenen Aberrationen sind unterschiedlich; in

der Mehrzahl handelt es sich um Aberrationen vom Chromosomentyp (HARDEN, 1974). Chromosomen der D- und möglicherweise auch der C-Gruppe scheinen bevorzugt betroffen zu sein (OXFORD et al., 1974; BOCHKOV et al., 1974).

- b) In vielen Fällen werden umfangreiche Zellklone mit spezifischem Karyotyp beobachtet: Es handelt sich stets um Translokationen mit Beteiligung mindestens eines Chromosoms 14. Durch Bandenanalysen wurde die Translokation in mehreren Fällen als $t(14;14)(q12;q31)$ identifiziert. Man vermutet, daß diese Veränderung des Karyotyps einen proliferativen Vorteil für die Zelle bedeutet. Es werden zwei Möglichkeiten eines Zusammenhangs zwischen den beobachteten Lymphocytenklonen und der Neigung zu lymphoretikulären Malignomen diskutiert - ein prämaligener Charakter der Zellklone oder unabhängiges Auftreten beider Phänomene als Folge des primären Immundefekts (BOCHKOV et al., 1974).

6. Nach den Beobachtungen von COHEN et al., (1975) ist bei Ataxia teleangiectatica die Bruchrate in Fibroblastenkulturen deutlich höher als in Lymphocytenkulturen; das gleiche Phänomen konnte er bei gesunden Familienangehörigen feststellen, die ebenfalls eine diskrete Erhöhung der Bruchrate aufweisen können.

7. Nach neuesten Erkenntnissen (HOAR und SARGENT, 1976; PATERSON et al., 1976; TAYLOR et al., 1976) kommt als molekularer Grunddefekt der Ataxia teleangiectatica eine

angeborene Störung eines DNA-Reparatur-Systems, genauer:
ein Defekt des Excisions-Enzyms für strahleninduzierte
Basendefekte (PATERSON et al., 1976) in Frage.

- 1) AGUILAR, M.J., S. KAMOSHITA, B.H. LANDING, E. BODER, R.P. SEDGWICK: Pathological observations in ataxia-telangiectasia. A report on five cases. - J. Neuropath. exp. Neurol. 27 (1968) 659 - 676

- 2) AGUILERA, F., O. NEGRETE: Un caso de ataxia telangiectasia. Rev. Clin. Esp. 107 (1967) 51 - 54

- 3) AL SAADI, A., M. PALUKE, K. KUMAR: Cytogenetic and immunologic studies in ataxia telangiectasia. Amer. J. hum. Genet. 27 (1975) 78 A

- 4) AMENT, M.E.: Respiratory complications of ataxia-telangiectasia. - New Engl. J. Med. 281 (1969) 1019

- 5) AMMANN, A.J.: Ataxia-telangiectasia. S. 192 - 193 in: D. Bergsma: Birth Defects, Atlas and Compendium, New York

- 6) AMMANN, A.J., W.A. CAIN, K. ISHIZAKA, R. HONG, R.A. GOOD: Immunoglobulin E deficiency in ataxia-telangiectasia. - New Engl. J. Med. 281 (1969) 469 - 472

- 7) AMMANN, A.J., R. DUQUESNOY, R.A. GOOD: Endocrinologic studies in patients with ataxia-telangiectasia and other immunologic deficiency diseases. - Clin. Exp. Immunol. 6 (1970) 587 - 595

- 8) AMMANN, A.J., R.A. GOOD, D. BIER, H. H. FUDENBERG: Long-term plasma infusions in a patient with ataxia-telangiectasia and deficient IgA and IgE. - Pediatrics 44 (1969) 672 - 676

- 9) AMMANN, A.J., R. HONG: Autoimmune phenomena in ataxia-telangiectasia. - J. Pediat. 78 (1971) 821 - 826

- 10) AMMANN, P., V. LÒPEZ, R. BÜTLER, E. ROSSI: Das Ataxie-Teleangiëktasie-Syndrom (Louis-Bar-Syndrom) aus immunologischer Sicht. Helvet. paediat. Acta 20 (1965) 137 - 146
- 11) ANDREWS, B.F., F.M. KOPACK, O.C. BRUTON: A syndrome of ataxia, oculo-cutaneous telangiectasia and sino-pulmonary infections. U. S. armed Forces med. J. 11 (1960) 587 - 592
- 12) ARISTA, A., D. MANCIA, S. PASSERI, A. ZAMPOLLO: La sindrome di Madame D. Louis Bar o atassia telangiectasia. - Ateneo Parmense 39/ Suppl. 3 (1968) 56 - 64. (Ref.: Excerpta Medica Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 1862)
- 13) ARLEDGE, R.L.: Ataxia-telangiectasia. - Phys. Ther. 48 (1968) 1089 - 1093
- 14) ARLETT, C.F., A.R. LEHMANN, P.H.M. LOHMAN, M.C. PATERSON: Ataxia telangiectasia, radiosensitivity at the cellular and molecular level. Br. J. Radiol. 49 (1976) 560 - 561
- 15) ARTHUIS, M.: L'ataxie-télangiectasie. - Journées de Pédiatrie 1 (1961) 45 - 50
- 16) BACKHAUSZ, R., E. CSERHÁTI, J. LAJOS, L. SCHÜNGUT: Immunbiológiai vizsgálatok ataxia teleangiëktasiában. - Magyar Pédiaier 1 (1967) 91
- 17) BADALYAN, L.O., L.V. KALININA: Navushenie obmena lipidov pri ataksii-teleangiëktazii. Zh. Nevropat. Psikhiat. 76 (1976) 655 - 659

- 18) BADALYAN, L.O., L.V. KALININA, A.I. MIRONOV, S.I. SANDUKOVSKAYA: Nasledstvenno abuslovlennyye angiomatosy s preimuschestvennym porazheniem nervnoy sistemy. 2. Sindrom lui-bar. *Pediatrica* 12 (1969) 48 - 52. (Ref.: *Excerpta Medica Neurol. Neurosurg.* 24 (1971) 972)
- 19) BAJPAI, P.C., M.TEOTIA, G.B. NEWTON: Ataxia telangiectasia. - *Neurol. India* 16 (1968) 164 - 167 (Ref.: *Excerpta Medica Neurol. Neurosurg.* 23 (1970) 507)
- 20) BALBI, R., G. ABBATE, S. CARLOMAGNO, M. DEL VECCHIO, G. FUSCO, T. MALAGOLI, V. VENTRUTO, G.C. GUAZZI: L'atassia-teleangiectasia di Louis-Bar in un isolato genetico del Mezzogiorno d'Italia (con 6 matrimoni consanguinei in uno stesso albero familiare e 3 propositi non fratelli. *Acta Neurol. (Napoli)* 5 (1972) 1 - 21
- 21) BALTAVÁRI, L., P.BELIZNAY: Ataxia teleangiectatica. *Neuropatol. Pol.* 12 (1974) 223 - 227
- 22) BARLOW, M.H., D.E. McFARLIN, D.S. SCHALCH: An unusual type of diabetes mellitus with marked hyperinsulinism in patients with ataxia telangiectasia. - *Clin. Res.* 13 (1965) 530
- 23) BARRIÈRE, H., P.JARRIAU: Une observation du syndrome "ataxie-télangiectasie". - *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 74 (1967) 127 - 130
- 24) BARTRAM, C.R., T. KOSKE-WESTPHAL, E. PASSARGE: Chromatid exchanges in ataxia telangiectasia, Bloom syndrome, Werner syndrome and xeroderma pigmentosum. *Ann. Hum. Genet.* 40 (1976) 79 - 86

- 25) BEAN, W.B.: Ataxia-telangiectasia. - S. 160 - 162 in:
W.B. Bean: Vascular Spiders and Related
Lesions of Skin. C.C. Thomas, Spring-
field, Ill., 1958
- 26) BEAN, W.B.: Ataxia-telangiectasia. - S. 46 - 48 in:
W.B. Bean: Rare Diseases and Lesions.
C.C. Thomas, Springfield, Ill., 1967
- 27) BECERRA LARA, A.: Syndrome familial infantil de ataxia-
telangiectasia. - Rev. Hosp. S. Juan
de Dios de Armenia 3 (1965) 25 - 28
- 28) BECKER, P.E.: Kleinhirnatrophie mit Teleangiektasie der
Konjunktiven und der Haut sowie mit
Bronchiektasen (Syndrom von Louis-Bar).
S. 262 - 267 in: P.E. Becker: Human-
genetik, Bd. V/1. Krankheiten des Ner-
vensystems. G. Thieme, Stuttgart, 1966
- 29) BELL, W.E.: Ataxia in childhood. Clinical approach and
differential diagnosis. - J. Lancet,
85 (1965) 2 - 7
- 30) BELLANTI, J.A., M.S. ARTENSTEIN, E.L. BUESCHER: Ataxia-
telangiectasia: immunologic and viro-
logic studies of serum and respira-
tory secretions. - Pediatrics 37
(1966) 924 - 932
- 31) BERKEL, A.I., F. ERSOY: Ataxia telangiectasia and malignancies. - Turk. J. Pediatr. 26
(1974) 82 - 89
- 32) BERRÒN, P.R., H.A. LÓPEZ, C. VELASCO, R. SANTANA: Ataxia
telangiectasia. Probabilidad de meca-
nismos inmunes lesionantes. - Bol. Med.
Hosp. Infant. Mex. 34 (1977) 29 - 46
- 33) BEVERIDGE, J.: Ataxia-telangiectasia. - Med. J. Aust.
47 (1960) 613 - 616

- 34) BIEMOND, A.: Palaeocerebellar atrophy with extrapyramidal manifestations in association with bronchiectasis and telangiectasis of the conjunctiva bulbi as a familial syndrome. - Proc. 1st Intern. Congr. of Neurological Sciences, Brussels, July 1957. London, Pergamon Press 4 (1957) 206
- 35) BIEMOND, A., J.H. VAN BOLHUIS: Atrophie cerebelli met oculocutane telangiectasieën als familiaal syndroom. - Ned. T. Geneesk. 103 (1959) 2253 - 2258
- 36) BIGGAR, W.D., R.A. GOOD: Immunodeficiency in ataxia telangiectasia. - Birth Defects 11/1 (1975) 271 - 276
- 37) BIGGAR, W.D., N. LAPOINTE, K. ISHIZAKA, H. MEUWISSEN, R.A. GOOD, D. FROMMEL: IgE in ataxia-telangiectasia and family members. Lancet 2 (1970) 1089
- 38) BIJL, L., J.J. JANSEN, E. OSSENTJUK: Ataxia teleangiectatica, Louis-Barsche Krankheit. Psychiat. Neurol. Neurochir. 66 (1963) 284 - 295
- 39) BITAR, J., R. KHALIFE, C. MATTA, S. NAJJAR, H. TAWIL: Ataxia-telangiectasia. - J. Méd. Liban. 22 (1969) 187 - 190
- 40) BLACKWOOD, W.: Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. - S. 608 - 651 in W. Blackwood: Greenfield's Neuropathology, ed. 3. E. Arnold, London, 1976
- 41) BLAESE, R.M., J.J. OPPENHEIM, R.C. SEEGER, T.A. WALDMANN: Lymphocyte-macrophage interaction in antigen induced in vitro lymphocyte transformation in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome and other diseases with anergy. - Cell. Immunol. 4 (1972) 228 - 242

- 42) BLAIM, A., E. BERNHARDT, M. PAWINSKA et al.: Zaburzenia immunologiczne w zespole ataxis-telangiectasia. - *Pediat. Pol.* 47 (1972) 337 - 340
- 43) BLATTNER, R.J.: Host factors in ataxia telangiectasia. *J. Pediat.* 65 (1964) 786 - 788
- 44) BLOOM, A.D.: Genetics and cytogenetics of ataxia telangiectasia and Bloom's syndrome. *Mod. Probl. Paediatr.* 17 (1975) 6-10
- 45) BOCHKOV, N.P., Y.M. LOPUKHIN, N.P. KULESHOV, L.V. KOVALCHUK: Cytogenetic study of patients with ataxia-telangiectasia. *Humangenetik* 24 (1974) 115 - 128
- 46) BOCHKOV, N.P., Y.M. LOPUKHIN, N.P. KULESHOV, L.V. KOVALCHUK: Cytogenetic investigation of lymphocytes of patients with the congenital immunologic deficiency with ataxia-telangiectasia. (russisch) *Genetika X* (1974) 130 - 135
- 47) BODER, E.: Editorial comment on the recurrent sino-pulmonary infections in ataxia-telangiectasia. - S. 429 - 431 in: S.S.Gellis: *Yearbook of Pediatrics*. Chicago, Year Book Medical Publishers (1962 - 1963)
- 48) BODER, E.: Editorial comment on the clinical and immunological aspects of ataxia-telangiectasia. - S. 436 - 439 in: S.S. Gellis: *Year Book of Pediatrics*. Chicago, Year Book Medical Publishers (1966 - 1967)
- 49) BODER, E.: Neurocutaneous syndromes. - S. 89 - 93 in: S.S. Gellis, B.M. Kagan: *Current pediatric therapy*, 3rd ed., Philadelphia, London, W.B. Saunders Co., 1968

- 50) BODER, E.: Ataxia telangiectasia: some historic, clinical and pathological observations. Birth Defects 11/1 (1975) 255 - 270
- 51) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia, a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculo-cutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. - Univ. South. Calif. Med. Bull. 9 (1957) 15 - 27
- 52) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia, a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculo-cutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. - Pediatrics 21 (1958) 526 - 554
- 53) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia; dermatological aspects. - Arch. Derm. 78 (1958) 402 - 405
- 54) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia: a new syndrome in the progressive ataxias of childhood and in the phakomatoses. Amer. Ped. Soc., 71th Annual Meeting, Denver 1961
- 55) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia. A review of 101 cases. - S. 110 - 118 in: G. Walsh: Little Club Clinics in Develop. Med., No. 8, Cerebellum, Posture and Cerebral Palsy. London, Heinemann Medical Books (1963)
- 56) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia. Un nuevo síndrome en las ataxias progresivas de la infancia y en las facomatosis. - Rev. mex. Pediat. 32 (1963) 209 - 225

- 57) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia. Un nuevo síndrome en las ataxias progresivas de la infancia y en las facomatosis. - Minerva Pediat. 16 (1964) 623 - 626
- 58) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia. A review of 150 cases. - Proc. Intern. Congress on the Scientific Study of Mental Retardation, Copenhagen, Aug. 1964, S. 798 - 802
- 59) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia. Picture of the month. - Amer. J. Dis. Child. 117 (1969) 317 - 318
- 60) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia (clinical and immunological aspects. Proc. 1st Intern. Symp. on Child Neurology, Prague 1965. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Leipzig) 13/14 (1970) 8 - 13
- 61) BODER, E., R.P. SEDGWICK: Ataxia-telangiectasia. In: E. Goldensohn, S. Appel: Cellular and molecular bases of neurological disease. Philadelphia, Lea & Febiger, 1974
- 62) BONIFACE, L., J.P. FARRIAUX, B. DUBOIS, G. FONTAINE: Particularités neurologiques et biologiques d'une nouvelle observation d'ataxie télangiectasie. - Lille méd. 12 (1967) 823 - 828
- 63) BONNET, J.L., G. DE MARIGNY: Ataxie-télangiectasie. Bull. Soc. Ophthal. Fr. 68 (1968) 518 - 520
- 64) BONNEVIER, J.O.: A case of ataxia-telangiectasia. Acta Paediat. Scand. 50 (1961) 283 - 287

- 65) BOUCHARLAT, J., P. AMBLARD, R. IMBERT: Un diagnostic parfois difficile: L'ataxie téléangiectasie. - Ann. Medicopsychol. Paris 126 (1968) 746 - 751
- 66) BOUMSELL, L., G.S. INCEFY, A. BERNARD, S. SCHWARTZ, E. SMITHWICK, R.A. GOOD: T lymphocyte differentiation in vitro in ataxia telangiectasia associated with lymphosarcoma. - J. Pediat. 87 (1975) 435 - 438
- 67) BOWDEN, D.H., P.G. DANIS: Oculo-cutaneous cerebellar telangiectasis. - Abstract in J. Neuropath. exp. Neurol. 21 (1962) 303
- 68) BOWDEN, D.H., P.G. DANIS, S.C. SOMMERS: Ataxia telangiectasia: a case with lesions of ovaries and adenohypophysis. - J. Neuropath. Exp. Neurol. 22 (1963) 549 - 554
- 69) BRANDT, S.: Cefalo-oculo-cutane teleangiectasier (Louis-Bars syndrom). Progressiv ataxi, demens, chronisk bronchitis og vasculære forandringer hos en 13-årig dreng. - Nord. Med. 62 (1959) 1519 - 1521 (Ref.: Excerpta Medica 13 (1960) 917)
- 70) BRETT, E.M.: Ataxia telangiectasia with unusual features. Proc. Roy. Soc. Med. 58 (1965) 128 - 130
- 71) BROWN, L.R., C.M. COULAM, D.F. REESE: Ataxia telangiectasia (Louis-Bar syndrome) Semin. Roentgenol. 11 (1976) 67 - 70
- 72) BUCHANAN, D.N.: Clinical presentation at the 25th anniversary convention of the Department of Pediatrics, Univ. of Chicago, Oct. 1956. (cit. n. FORD)

- 73) BUCKLEY, R.H.: Bone marrow and thymus transplantation in ataxia telangiectasia. - Birth Defects 11/1 (1975) 421 - 424
- 74) BUYSE, M., C.T. HARTMEN, M.G. WILSON: Gonadoblastoma and dysgerminoma with ataxia-telangiectasia. - Birth Defects 12/1 (1976) 165 - 169
- 75) ČAJKOVÁ, E., J. BENKO, I. SABOVA, B. VADJA: Ataxia teleangiectatica, Louis-Barovej syndróm. - Bratisl. Lek. Listy 44 (1964) 178 - 183
- 76) CAMPOS, J., S. DENCKER, F. GONZALEZ, G. NOYA, S. GIMENEZ ROLDAN: Cuatro nuevas observaciones del síndrome de Mme. Louis-Bar. Rev. Neuropsiquiat. 30 (1967) 247 - 266 (Ref.: Excerpta Medica 21 (1968) 5313)
- 77) CARNEVALE, A., V. VÁZQUEZ, J. CASTILLO, A. LÓPEZ HERNÁNDEZ: Efecto de la timidina tritiada en los cromosomas de familiares de pacientes con ataxia telangiectasia. Rev. Invest. Clin. 27 (1975) 193 - 198
- 78) CASTAIGNE, P., J. CAMBIER, P. BRUNET: Ataxie téléangiectasies, désordres immunitaires, lymphosarcomatose terminale chez deux frères. - Presse Méd. 77 (1969) 347-348 (Ref.: Excerpta Medica Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 5922)
- 79) CASTAIGNE, P., J. CAMBIER, F. DE PAILLIERET, J. JOS: A propos de deux observations du syndrome d'ataxie téléangiectasie dans la même famille. - Rev. Neurol. 105 (1961) 503 - 505

- 80) CASTROVIEJO, I.P., T. RODRIGUEZ, A. OJEDA CASAS:
Ataxiotelangiectasia (presentación
de dos hermanas con agamma (1A)
globulinemia) - Rev. Clin. Esp.
109 (1968) 439 - 444
- 81) CAWLEY, L.P., J.R. SCHENKEN: Monoclonal hypergamma-
globulinemia of the γ M type in a
nine year old girl with ataxia
telangiectasia. - Amer. Clin.
Path. 54 (1970) 790 - 801
- 82) CENTERWALL, S.A., W.R. CENTERWALL: Ataxia-telangiecta-
sia: a familial degenerative disease
leading to mental retardation. A case
report. - Amer. J. Ment. Def. 71
(1966) 185 - 190
- 83) CENTERWALL, W.R., M.M. MILLER: Ataxia, telangiectasia,
and sino-pulmonary infections. A syn-
drome of slowly progressive deterio-
ration in childhood. - Amer. J.
Dis. Child. 95 (1958) 385 - 396
- 84) CHAGANTI, R.S.K., S. SCHONBERG, J. GERMAN: A manyfold
increase in sister chromatid ex-
changes in Bloom's syndrome lympho-
cytes. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA
71 (1974) 4508 - 4512
- 85) CHALHUB, E.G.: Neurocutaneous syndromes in children.
Pediatr. Clin. North. Am. 23 (1976)
499 - 516
- 86) CHANDRA, R.K.: Immunologic abnormalities in ataxia-
telangiectasia. - Indian. J. Pediat.
35 (1968) 288 - 289
- 87) CHANDRA, R.K., N. SINGH, M.S. GREWAL, O.P. GHAI:
Immunological studies in hereditary
ataxia-telangiectasia. - Indian.
J. Med. Res. 61 (1973) 466 - 470

- 88) CHAPTAL, J., R. JEAN, H. BONNET, A. PÉREZ-SOLER, M. ROBINET: Déficit en IgA et ataxie-télangiectasie. - Arch. Franc. Pédiat. 24 (1967) 112 - 113
- 89) CHRISTODORESCU, D., D. STEFĂNESCU, C. DANCEA, N. MIHALACHE, C. BERBESCU, C. BĂLĂITĂ: Ataxia telangiectasia (Louis-Bar syndrome) (rumänisch). - Neurol. Psychiatr. (Bucur) 14 (1976) 3 - 7
- 90) CLERICUS ETCHEGOYEN, J., NOVOA SCOTTA, F.: Ataxia telangiectasia. Syndroma de Louis-Bar. Estudio de dos casos familiares. Rev. Chil. Pediatr. 42 (1971) 599 - 604
- 91) COHEN, M.M., G. KOHN, J. DAGAN: Chromosomes in ataxia-telangiectasia. - Lancet II (1973) 1500
- 92) COHEN, M.M., M. SHAHAM, J. DAGAN, E. SHMUELI, G. KOHN: Cytogenetic investigations in families with ataxia telangiectasia. Cytogenet. Cell. Genet. 15 (1975) 338 - 356
- 93) COTTIER, H., K. BÜRKI, M.W. HESS, A. HÄSSIG: Pathological considerations of immunologic deficiency diseases in man. - Birth Defects IV/1 (1968) 152 - 167
- 94) CUNLIFFE, P.N., J.R. MANN, A.H. CAMERON, K.D. ROBERTS, H.W.C. WARD: Radiosensitivity in ataxia telangiectasia. - Br. J. Radiol. 48 (1975) 374 - 376
- 95) DALE, A.J.: Cerebellar ataxia. - Minnesota Med. 46 (1963) 893 - 901

- 96) DA SILVA, B.A., A.A. DE MORAES, J.E.G. DE MEDEIROS, F.A. PIRES, E.Z. FILHO: Síndrome de Ataxia-telangiectasia. - Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 29 (1971) 219 - 226
- 97) DAVIDENKOVA, E.F., M.S. KOSTOMAROVA: Atakso-teleangi-ektaticheskiĭ sindrom pri bolezni Randiu-Oslera. - Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 68 (1968) 809-812
- 98) DE LEÓN, G.A., W.D. GROVER, D.S. HUFF: Neuropathologic changes in ataxia-telangiectasia. Neurology (Minneapolis) 26 (1976) 947 - 951
- 99) DENES, F., L. DE ZANCHE, P. NEGRIN, C. RAVENNA: Atassia-telangiectasia (síndrome di Louis-Bar). A proposito di due osservazioni nella medesima famiglia. - Acta Neurol. (Napoli) 25 (1970) 229 - 235
- 100) DI CAGNO, L., F. RAVETTO: Atassia-teleangiectasia (síndrome di Louis-Bar); ilustrazione di un caso. - Minerva Pediat. 19 (1967) 1455 - 1458
- 101) DOBROTA, S., E. DORNETZHUBER, F. SYKORA: Ataxia teleangiectatica. - VIII. tschechoslovakische Konferenz über die Neurologie des Kindesalters. Stary Smokovec, Mai 1964
- 102) DOGRA, K.N., S.S. MANCHANDA: Ataxia telangiectasia. Indian J. Pediat. 4 (1967) 354 - 357
- 103) DORANTES, S., C. PEREZ-PENA, B. MOLINA, A.H. TORO: Sangrado en ataxia-telangiectasia. Un aspecto de la enfermedad previamente no estudiado. - Bol. méd. Hosp. Infant. (Méx.) 25 (1968) 161 - 172

- 104) DUFIER, J.L., P. SCHEINMANN, G. RENARD, M.F. BLANCK,
J. VIALATTE, L. POLLIOT: Le syndrome
ataxie-télangiectasie. Etude clinique
et immunologique à propos d'un cas.
Arch. Ophthalmol. 36 (1976) 209 - 214
- 105) DUGOIS, P., P. AMBILARD, R. IMBERT: Ataxie télangiecta-
sie et maladie de Hodgkin (à propos
d'une observation). - Bull. Soc.
Franc. Derm. Syph. 74 (1967) 507-510
- 106) DUNN, H.G.: Nerve conduction studies in children with
Friedreich's ataxia and ataxia tel-
angiectasia. - Develop. Med. Child.
Neurol. 15 (1973) 324 - 337
- 107) DUNN, H.G., H. MEUWISSEN, C.S. LIVINGSTONE, K.K. PUMP:
Ataxia-telangiectasia. - Canad.
Med. Assoc. J. 91 (1964) 1106 - 1118
- 108) DURAND, J.P.: Leucémie aiguë lymphoblastique chez un
sujet atteint d'ataxie-télangiectasie.
Bergeret (Bordeaux) (1971) 89
- 109) DURHAM, R.H.: The ataxia-telangiectasia syndrome (Louis-
Bar-disease). - S. 44 in: R.H. Dur-
ham: Encyclopedia of medical syndromes,
New York, 1961
- 110) DUTAU, G., J. CORBERAND, M. ABBAL, M. BLANC, P. CLAVERIE,
P. ROCHICCIOLI: Ataxie-télangiectasie
avec déficit immunitaire mixte et
formes apparentées. - Rev. Méd.
Toulouse 10 (1974) 831 - 840
- 111) DUTAU, G., J. CORBERAND, M. ABBAL, R. ROCHICCIOLI:
Ataxie télangiectasie avec déficit
immunitaire mixte et formes apparen-
tées. - J. Genet. Hum. 23/ Suppl.
(1975) 214 - 215

- 112) EIDELMAN, S., S.D. DAVIS: Immunoglobulin content of intestinal mucosal plasma-cells in ataxia telangiectasia. - Lancet I (1968) 884 - 886
- 113) EISEN, A.H.: Delayed hypersensitivity in ataxia-telangiectasia. - New Eng. J. Med. 272 (1965) 801
- 114) EISEN, A.H., G. KARPATI, T. LASZLO, F. ANDERMANN, J.P. ROBB, H.L. BACAL: Immunologic deficiency in ataxia telangiectasia. New Engl. J. Med. 272 (1965) 18 - 22
- 115) EKLUND, J., T.B. HAGGLUND: Ataxia-telangiectasia: report of a case. - Ann. Paediat. Fenn. 8 (1962) 68 - 75
- 116) ELMORE, E., M. SWIFT: Growth of cultured cells from patients with ataxia-telangiectasia. J. Cell. Physiol. 89 (1976) 429 - 431
- 117) ENGEL, W.K., D.E. McFARLIN, G. DREWS, R.D. WOCHNER: Protein abnormalities in neuromuscular diseases. - J. Amer. med. Ass. 195 (1966) 754 - 760
- 118) EPSTEIN, W.L., H.H. FUDENBERG, W.B. REED, E. BODER, R.P. SEDGWICK: Immunologic studies in ataxia-telangiectasia. I. Delayed hypersensitivity and serum immune globulin levels in probands and first-degree relatives. - Int. Arch. Allergy 30 (1966) 15 - 29
- 119) EPSTEIN, W.L., W.B. REED, E. BODER, R.P. SEDGWICK: Dermatologic aspects of ataxia telangiectasia. - Cutis (New York) 4 (1968) 1324 - 1332

- 120) ERSOY, F., A.I. BERKEL: Clinical and immunological studies in twenty families with ataxia-telangiectasia. - Turk. J. Pediatr. 16(1974) 145 - 160
- 121) ESCANDE, J.P., J. HEWITT: L'ataxie-télangiectasie. Presse Méd. 77 (1969) 339 - 340
- 122) FEIGIN, R.D., T.J. VIETTI, R.G. WYATT, D.G. KAUFMANN, C.H. SMITH: Ataxia telangiectasia with granulocytopenia. - J. Pediat. 77 (1970) 431 - 438
- 123) FERÁK, V., J. BENKO, E. ČAJKOVÁ: Genetik der Ataxie-Teleangiectasie. - Acta Genet. (Roma) 14 (1965) 57 - 72
- 123) FERÁK, V., J. BENKO, E. ČAJKOVÁ: Genetické aspekty syndromu Louis-Barovej (ataxie-teleangiectasie). - Cs. Neurol. 31 (1968) 319 - 327
- 125) FIGARI, T.A.: Síndrome ataxia-telangiectasia. Proc. Sociedad Argentina de Neurología Infantil, Buenos Aires, July 1969
- 126) FIORE, C., B. GHETTI, A. BERTOLINO, R. FAZZI, G.C. GUZZI: Ataxia-teleangiectasia di Mme. Louis-Bar: studio del primo caso Italiano. - Rass. Int. Clin. Ter. 50 (1970) 589 - 601
- 127) FIREMAN, P., M. BOESMAN, D. GITLIN: Ataxia telangiectasia. A dysgammaglobulinaemia with deficient $\alpha_2A(\beta_2A)$ -globulin. Lancet I (1964) 1193 - 1195
- 128) FOIS, A.: Presentazione di 4 casi di atassia teleangiectasica. - Riv. Clin. Pediat. 77 (1966) 250 - 259

- 129) FORD, F.R.: Progressive familial cerebellar ataxia and choreoathetosis with telangiectasia and chronic infection of respiratory tract. - S. 944 - 947 in: Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence. Fourth ed. 1960 C.C. Thomas, Springfield, Ill.
- 130) FRANCINI SCOCCIANTI, M.L., L. GIORGI, U. GOBBI: Considerazioni cliniche e indagini psicodiagnostiche in quattro casi di atassia telangiectasia (sindrome di Louis-Bar). - Clin. Pediat. (Bologna) 55 (1973) 12 - 28
- 131) FRANCIS, R.S., M. VERMESS, T.A. WALDMANN: Ataxia-telangiectasia. - J. Can. Assoc. Radiol. 27 (1976) 92 - 95
- 132) FRANCOIS, J., A. NEETENS: Syndrome "ataxie-télangiectasies" de Louis-Bar. - Bull. Soc. Ophtal. fr. 4 (1961) 288 - 292
- 133) FURTADO, T.A., G.B. CAMPOS: Ataxia-telangiectasia (sindrome de Louis-Bar). - S. 605 in: Actas del VI Congreso ibero lat.-amer. de Dermatología, Barcelona, Editorial Científico-Médica (1970)
- 134) GALLOWAY, S.M., H.J. EVANS: Sister chromatid exchange in human chromosomes from normal individuals and patients with ataxia telangiectasia. - Cytogenet. Cell. Genet. 15 (1975) 17 - 29
- 135) GARDNER, M.B., W.N. GOODMAN: Ataxia-telangiectasia. Electron microscopic study of a nerve biopsy. - Bull. Los Angeles neurol. Soc. 34 (1969) 23 - 38
- 136) GATTI, R.A., R.A. GOOD: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. Cancer 28 (1971) 89 - 98

- 137) GEBALA, A., M. KWIATOWSKI, T. GADAMSKA: Badania nad patogenеза spostrzeganych przypadkow zespołu Louis-Bar. - Pol. Tyg. Lek. 24 (1969) 750 - 753 (Ref.: Excerpta Med. Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 2430)
- 138) GEBALA, A., M. KWIATOWSKI, T. GADAMSKA: Studies on the pathogenesis of observed cases of the Louis-Bar syndrome. - Pol. Med. J. 9 (1970) 367 - 372
- 139) GELLIS, S.S.: Ataxia-telangiectasia: six cases. S. 396 - 397 in: S.S. Gellis: Year Book of Pediatrics (1963 - 1964), Year Book Medical Publishers, Chicago (1964)
- 140) GELLIS, S.S., M. FEINGOLD: Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). - S. 8-9 in: S.S. Gellis, M. Feingold: Atlas of mental retardation syndromes - visual diagnosis of facies and physical findings. U.S. Govt. Printing Office, Washington (1968)
- 141) GEMME, G., G. CORDONE, A. COMELLI, M.L. GROSSI-BIANCHI: La malattia di Louis-Bar. Ulteriore contributo casistico. - Minerva Pediat. 27 (1975) 973 - 983
- 142) GERBEAUX, J., B. BURTIN, A. BACULARD, M. LARMOYER, J. SAINT-MARTIN: Etude immunologique d'un cas d'ataxie télangiectasie et de sa famille. - Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 117 (1966) 245 - 262
- 143) GERMAN, J.: Human chromosomal breakage. - J. Pediat. 72 (1968) 440 - 442
- 144) GERMAN, J.: Chromosomal breakage syndromes. - Birth Defects V/5 (1969) 117 - 131

- 145) GERMAN, J.: Genes which increase chromosomal instability in somatic cells and predispose to cancer. - Progr. Med. Genet. 8 (1972) 61 - 102
- 146) GERMAN, J.: Oncogenic implications of chromosomal instability. - Hosp. Pract. 8 (1973) 93 - 104
- 147) GERMAN, J.: Genetic disorders associated with chromosomal instability and cancer. J. Invest. Derm. 60 (1973) 427 - 434
- 148) GERSHANIK, J.J., V. JAMES, I. LEXINGTON: Ataxia telangiectasia and growth failure. Amer. J. Dis. Child. 122 (1971) 538 - 540
- 149) GIMENO, A., H. LIANO, M. KREISLER: Ataxia telangiectasia with absence of IgG. J. Neurol. Sci. (Amst.) 8 (1969) 545 - 554
- 150) GIRARD, J.: L'ataxie télangiectasie. - Thèse (Paris) (1964) 824
- 151) GOL'DBERG, F.R., M.F. GOL'DBERG: Izmenia glaz pri sindrome Lui-Bar. - Oftalmol. Zh. 31 (1976) 315
- 152) GOLOMB, A., U. SANDBANK: Negri bodies in a case of ataxia telangiectasia. - Arch. Neurol. 33 (1976) 306
- 153) GOLDSMITH, C.I., W.R. HART: Ataxia-telangiectasia with ovarian gonadoblastoma and contralateral dysgerminoma. - Cancer 36 (1975) 1838 - 1842

- 154) GOODMAN, W.N.: Ocular telangiectasia in 9-year-old boy.
J. Amer. Med. Assoc. 217 (1971) 1710
- 1711
- 155) GOODMAN, W.N., W.C. COOPER, G.B. KESSLER, M.S. FISCHER,
M.B. GARDNER: Ataxia-telangiectasia.
A report of 2 cases in siblings pre-
senting a picture of progressive
spinal muscular atrophy. - Bull.
Los Angeles Neurol. Soc. 34 (1969)
1 - 22
- 156) GOODMAN, W.N., C. LARKIN, E. CHAN, M.B. GARDNER: Ataxia
telangiectasia: report of a case.
Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 36
(1971) 21 - 31
- 157) GORLIN, R.J., H. SEDANO: Ataxia-telangiectasia syndrome
- Louis-Bar syndrome (a review).
Modern. Med. 36 (1968) 164 - 165
- 158) GOSZINSKA, Z., M. KUSAK-DADAK: Zespól ataxia-teleangi-
ectasia. - Pediat. pol. 39 (1964)
955 - 959
- 159) GOTOFF, S.P., E. AMIRMOKRI, E.J. LIEBNER: Ataxia-
telangiectasia. Neoplasia, untoward
response to X-irradiation, and tube-
rous sclerosis. - Amer. J. Dis.
Child. 114 (1967) 617 - 625
- 160) GOYA, N., T. FUJIMOTO, S. KODATE, T. KUROKAWA, K.
TAKESHITA, Y. KUROKI, A. SUMIYOSHI:
Immunological observations on ataxia
telangiectasia (congenital thymus
defect in humans). (japanisch)
Saishin Igaku 22 (1967) 1932 - 1940
- 161) GOYA, N., T. FUJIMOTO, A. SUMIYOSHI: Congenital immuno-
logic deficiency diseases. (japanisch)
Acta Haemat. Jap. 30 (1967) 11 - 23

- 162) GOYA, N., S. KODATE, Y. KUROKI, A. SUMIYOSHI: Influence of transplantation of thymus and spleen cells on patients with ataxia-telangiectasia. - S. 396 in: Proc. XII Intern. Congr. of Pediatrics, Mexico City, Dec. 1968
- 163) GRANILLO, R.J.: Ataxia telangiectasia. (spanisch) Arch. Fund. Roux Oefa 3 (1969) 213 - 218
- 164) GREENFIELD, J.G.: S. 112 in: The spinocerebellar degenerations. C.C. Thomas, Springfield, Ill. (1954)
- 165) GRESSNER, P., W. DAHLMANN, F.W. SPAAR, H.G. EISENWIENER, A. PRILL: Muskel- und nervenbiologische, immunochemische sowie elektrophysiologische Befunde bei Louis Bar Syndrom (Ataxia teleangiectasia). Z. Neurol. 202 (1972) 137 - 150
- 166) GROPP, A., G. FLATZ: Chromosome breakage and blastic transformation of lymphocytes in ataxia-telangiectasia. - Human-genetik 5 (1967) 77 - 79
- 167) GROSSI-BIANCHI, M.L., P. MOSCATELLI, A. TASSARA: Ataxia-telangiectasia: 3 casi clinici con studio immunologico ed un reperto autoptico. - Minerva Pediat. 23 (1971) 1350 - 1358
- 168) GRÜTZNER, P.: Augensymptome bei Ataxia teleangiectatica (Louis Bar'sches Syndrom). - Klin. Mbl. Augenheilk. 135 (1959) 712 - 717
- 169) GRUSZKA, A.: Przypadek zespołu ataxia-telangiectasia. Przegl. Lek. (Krakow) 23 (1967) 788 - 790

- 170) GUAZZI, G.C., V. VENTRUTO, M. DEL VECCHIO, G.R. FAZZI, B. GHETTI, G. SALVATI, P. VERTUCCI, A. BIANCHI: Studio genetico ed immunologico di due famiglie con atassia-telangectasia di Mme. Louis-Bar. - Acta Neurol. (Napoli) 25 (1970) 551 - 577
- 171) GUGLER, E., S. BARANDUN: Les manifestations pulmonaires du syndrome de carence en anticorps. J. Franc. Méd. Chir. Thorac. 20 (1966) 201 - 205
- 172) GUTMANN, L., L. LEMLI: Ataxia-telangiectasia associated with hypogammaglobulinemia. Arch. Neurol. 8 (1963) 318 - 327
- 173) HAERER, A.F., J.F. JACKSON, C.G. EVERS: Ataxia-telangiectasia with gastric adenocarcinoma. J. Amer. Med. Assoc. 210 (1969) 1884 - 1887
- 174) HALASZ, P.: Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). Confin. Neurol. 28 (1966) 50 - 62
- 175) HANICKI, Z., M. HANICKA, H. REMBIESOWA: O immunologicznych aspektach zespołu ataxia-telangiectasia. - Folia Med. Cracov. 8 (1966) 211 - 225
- 176) HANICKI, Z., M. HANICKA, H. REMBIESOWA: Immunologic aspects of ataxia-telangiectasia. Int. Arch. Allergy 32 (1967) 436 - 452
- 177) HANSEN, E.: Ataxia-telangiectasia; six cases. Acta Neurol. Scand. 38 (1962) 188 - 194

- 178) HANSEN, E.: Ataxia-telangiectasia. - Develop. Med. Child. Neurol. 5 (1963) 63 - 65
- 179) HANSEN, E., K. JANSEN: Ataxia-telangiectasia. (dänisch) Ugeskr. Læger. 135 (1973) 1572
- 180) HARBOE, M.: Immunologiske abnormiteter ved ataxia telangiectasia. - Vitenskapelige Arbeider fra Sentralinstituttet for Cerebral Parese, Oslo, Nov. 1964, 94 - 96
- 181) HARLEY, R.D., H.W. BAIRD, E.M. CRAVEN: Ataxia-telangiectasia. Report of 7 cases. Arch. Ophthal. (Chic.) 77 (1967) 582 - 592
- 182) HARNDEN, D.G.: Ataxia-telangiectasia syndrome: Cytogenetic and cancer aspects. S. 619 - 636 in: J. German: Chromosomes and cancer, J. Wiley, New York, 1974
- 183) HARRIS, V.J., R.A. SEELER: Ataxia telangiectasia and Hodgkin's disease. - Cancer 32 (1973) 1415 - 1420
- 184) HASSLER, O.: Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar's syndrome). A case examined by microangiography with no telangiectases in the central nervous system. Acta Neurol. Scand. 43 (1967) 464 - 471
- 185) HATCHER, N.H., B. POLLARA, E.B. HOOK: Chromosome breakage in two siblings with ataxia-telangiectasia: a search for intra-familial similarities. (Abstr.) Am. J. hum. Genet. 26 (1974) 39 A

- 186) HAYAKAWA, H., N. KOBAYASHI: Blasts in ataxia-telangiectasia. - Lancet I (1967) 1279
- 187) HAYAKAWA, H., I. MATSUI, K. YOSHINO, S. HAYAKAWA, N. KOBAYASHI: Immunopathological aspects on ataxia telangiectasia. - Paediat. Univ. Tokyo 16 (1968) 1 - 10. (Ref.: Excerpta Medica Hum. Genet. 8 (1970) 1023)
- 188) HAYASHI, K., W. SCHMID: Tandem duplication of q 14 and dicentric formation by end to end chromosome fusions in ataxia telangiectasia (AT). Clinical and cytogenetic findings in 5 patients. Humangenetik 30 (1975) 135 - 141
- 189) HECHT, F.: The nonrandomness of human chromosome abnormalities. - S. 237 - 250 in: E.B. Hook, I.H. Porter: Proceedings of a Symposium on Population Cytogenetics. Academic Press, New York, 1976
- 190) HECHT, F., M. CASE: Emergence of a clone of lymphocytes in ataxia-telangiectasia. Proceedings of annual meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, Oct. 1969
- 191) HECHT, F., R.D. KOLER, D.A. RIGAS, G.S. DAHNKE, M.P. CASE, V. TISDALE, R.W. MILLER: Leucaemia and lymphocytes in ataxia-telangiectasia. - Lancet II (1966) 1193
- 192) HECHT, F., B.K. McCRAW: Evidence for a consistent chromosomal abnormality in ataxia-telangiectasia (A-T) lymphocytes. (Abstr.). Amer. J. Hum. Genet. 25 (1973) 32 A
- 193) HECHT, F., B.K. McCRAW: Chromosomally marked lymphocyte clones in ataxia-telangiectasia. Lancet I (1974) 563 - 564

- 194) HECHT, F., B.K. McCRAW: Leukemia and chromosomes.
Science 185 (1974) 735
- 195) HECHT, F., B.K. McCRAW, R.D. KOLER: Ataxia-telangiectasia - clonal growth of translocation lymphocytes. - New Engl. J. Med.
289 (1973) 286 - 291
- 196) HEIMANN, K., G. TERHEGGEN: Augensymptome beim Louis-Bar Syndrom. - Dtsch. ophthal. Gesellsch. Ber. 69 (1969) 139 - 145
- 197) HENNER, K.: A propos de la description par Mme. Louis-Bar de l'ataxia teleangiectasia'.
Priorité de la description par L. Syllaba et K. Henner en 1926, du réseau vasculaire conjonctival.
Rev. Neurol. 118 (1968) 60 - 63
- 198) HEREITANI, D.M.: Das Louis-Bar Syndrom. - Paediat. Prax. 14 (1974) 327 - 336
- 199) HERMANN, J.: Ataxia telangiectasia. (hebräisch)
Harefuah 75 (1968) 412 - 416 (Ref.: Excerpta Medica Neurol. Neurosurg. 22 (1969) 7311
- 200) HEURTEMATTE, A., J. ROUX, P. BALZINO, P. MERCIER: Ataxie télangiectasie: une observation familiale. - Pédiatrie 21 (1966) 720 - 721
- 201) HIGURASHI, M., P.E. CONEN: In vitro chromosomal radiosensitivity in chromosomal breakage syndromes. - Cancer 32 (1973) 380 - 383
- 202) HOAR, D.I.: Phenotypic manifestations of ataxia telangiectasia. - Lancet II (1975) 1048

- 203) HOAR, D.I., P. SARGENT: Chemical mutagen hypersensitivity in ataxia telangiectasia.
Nature 261 (1976) 590 - 592
- 204) HOERNI, B., C. VITAL, E. BONNAUD: Leucémie aiguë lymphoblastique chez un sujet atteint d'ataxie-télangiectasie.
Acta Haematol.(Basel) 47 (1972)
250 - 254
- 205) HOERNI, B., C. VITAL, E. BONNAUD: Ataxie-télangiectasie et leucémie aiguë lymphoblastique.
Nouv. Presse Méd. 1 (1972) 536
- 206) HONG, R., A.J. AMMANN: Ataxia telangiectasia. - New Engl. J. Med. 283 (1970) 660
- 207) HOOK, E.B., N.H. HATCHER, O.J. CALKA: Apparent 'in situ' clone of cytogenetically marked ataxia telangiectasia lymphocytes.
Humangenetik 30 (1975) 251 - 257
- 208) HURIEZ, C., P. AGACHE, C. DUPUIS, L. BONIFACE: Syndrome ataxie-télangiectasie familiale.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 70
(1963) 745 - 749
- 209) HYAMS, S.W., S.H. REISNER, E. NEUMANN: The eye signs in ataxia-telangiectasia. - Amer. J. Ophthal. 62 (1966) 1118 - 1124
- 210) IONESCU, M.: Forma atipică de displazie neuroectodermală familială telangiectazică cu sindrom cerebelos. - Neurol. Psihiat. Neurochir. 16 (1971) 45 - 51
- 211) ITATSU, Y., Y. UNO: An autopsy case of ataxia-telangiectasia. - Acta path. jap. 19
(1969) 229 - 239

- 212) JABLONSKI, S.: Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar's syndrome and Boder-Sedgwick syndrome). S. 191 - 192 in: S. Jablonski: Illustrated dictionary of eponymic syndromes and diseases and their synonyms. - W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1969
- 213) JAGENBURG, O.R., L. SÖDERHJELM: Ataxia-telangiectasia: report of three cases with special reference to the urinary amino acid excretion. - Acta Soc. Med. Upsalien 70 (1965) 217 - 224
- 214) JEAN, R., H. BONNET, M. SERRE, R. DUMAS, D. RIEU, J. CLOT, J.-M. REY, J.-L. BOUSQUET, J. HERMANS: Aspects immunologiques de l'ataxie-télangiectasie. Arch. Fr. Pediatr. 29 (1972) 446
- 215) JERUSALEM, F., A. BISCHOFF: Ataxia teleangiectatica: elektronenmikroskopische Biopsiebefunde des Nervus suralis von 2 Fällen. - Z. Neurol. 202 (1972) 128 - 138
- 216) JEUNE, M., F. FREYCON, I. COUETTE, R. GARRON, M. MICHEL: Ataxie télangiectasie; étude clinique et immunologique d'une observation. Pédiatrie 19 (1964) 735 - 743
- 217) JUNGO, O., P. GLAUSER, E. KÖNG: Die chronische progressive cerebellare Ataxie mit Teleangiektasien (Syndrom von Louis-Bar). Erste Beobachtungen in der Schweiz. Helvet. Paediat. Acta 18 (1963) 280 - 305
- 218) KALININA, L.V.: Nevrologicheskie sindromy pri fakomatozakh u detei. - Zh. Nevropatol. Psikiatr. 76 (1976) 1487 - 1492

- 219) KAMIENIECKA, Z., H. STRUGALSKA, I. WIERZOICKA: Zespól ataxia-teleangiectasia. - Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 14 (1964) 539 - 540
- 220) KARITZKY, D., R. BECKMANN, L. RIVAT: Beitrag zur Immunologie des Louis-Bar-Syndroms. Beobachtungen bei einer Familie. Monatsschr. Kinderheilkd. 118 (1970) 123 - 127
- 221) KARLSBERG, R.C.: Phakomatoses. - J.F. M. A. 59 (1972) 19 - 23
- 222) KARPATI, G., A.H. EISEN, F. ANDERMANN, H. L. BACAL, P. ROBB: Ataxia-telangiectasia. Further observations and report of eight cases. - Amer. J. Dis. Child. 110 (1965) 51 - 62
- 223) KERSEY, J.H., R.A. GATTI, R.A. GOOD, S.A. AARONSON, G.J. TODARO: Susceptibility of cells from patients with primary immunodeficiency diseases to transformation by simian virus 40. - Proc. Nat. Acad. Sci. 69 (1972) 980 - 982
- 224) KERSEY, J.H., B.D. SPECTOR, R.A. GOOD: Primary immunodeficiency diseases and cancer: the immunodeficiency-cancer registry. Int. J. Cancer 12 (1973) 333 - 347
- 225) KHALIFE, R., C. MATTA, S. NAJJAR, H. TAWIL, J. BITAR: Ataxia-telangiectasis. - Leb. Med. J. 22 (1969) 187 - 190
- 226) KHARITONOV, R.A.: Ataksiia teleangiéktaziia (sindrom Lui-Bar) kak vid sistemnogo angiomatoza. - Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 66 (1966) 175 - 182

- 227) KIRAN, Ü., K. YALAZ, K. TAYSI, B. SAY: Immunological studies in ataxia telangiectasia. Clin. Genet. 5 (1974) 40 - 45
- 228) KOCH, G.: Syndrom von Louis-Bar und Boder u. Sedgwick (Progressive Kleinhirntaxie, okulokutane Teleangiectasie und häufige pulmonale Infektionen). S. 75 - 76 in: P.E. Becker: Humangenetik, Bd. V/1. Krankheiten des Nervensystems. - G. Thieme, Stuttgart, 1966
- 229) KOCH, G.: Genetic aspects of the phakomatoses. S. 388 - 561 in: P.J. Vinken, G.W. Bruyn: The Phakomatoses. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 14. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1972
- 230) KOJIMA, K., Y. TAKAYANAGI, I. WATANABE, K. NIIMI: Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). - Acta Soc. Ophthalm. Jap. 72 (1968) 625 - 637
- 231) KOREIN, J., P.A. STEINMAN, E.H. SENZ: Ataxia-telangiectasia. Report of a case and review of the literature. - Arch. Neurol. 4 (1961) 272 - 280
- 232) KRETSCHMER, R.R., M. LOPEZ OSUNA, R.H. VALENZUELA: Reversible neutrophil defect in ataxia telangiectasia. - Pediatrics 50 (1972) 147 - 150
- 233) KULIKOV, V.V.: Izmeneniia mikrososudislogu rusla kon'iunktivy glaz pri ataksii-teleangiëktazii. - Arkh. Patol. 36 (1974) 30 - 38
- 234) KUMAR, G.K., H. AMJAD: Hageman factor deficiency in ataxia telangiectasia. - Am. J. Med. Sci. 272 (1976) 353 - 355

- 235) KUMAR, L., S. SEHGAL: Ataxia telangiectasia syndrome in 2 siblings. - Indian J. Med. Res. 63 (1975) 1459 - 1463
- 236) KUROKAWA, T., A. MATSURU, Y. TAKASHIMA, Y. KUROKI, K. TAKESHITA, H. MATSUMOTO, M. YAMASHITA, N. GOYA: Clinical aspects of ataxia-telangiectasis - with special reference to 5 cases. (japanisch). Acta Paediat. Jap. 71 (1967) 664 - 673
- 237) KUROKAWA, T., S. TAKASHIMA, A. MITSUDOME, Y. KUROKI, T. MATSUMOTO, N. GOYA, T. NAGAYMA: Ataxia-telangiectasia: A neurological and immunological study of 5 cases. Develop. Med. Child. Neurol. 10 (1968) 257
- 238) LACERT, Ph.: Ataxie-télangiectasie. - Progr. Méd. 95 (1967) 9 - 14
- 239) LAMBRECHTS, F.: Ataxia teleangiectasia (A.T.). Laboratorium (Antwerp.) 7 (1968) 49 - 65
- 240) LAMM, S.S.: Ataxia-telangiectasia. - S. 311 - 313 in: S.S. Lamm: Pediatric Neurology. Landsberger Med. Books, New York, 1959
- 241) LAMPERT, F.: Akute lymphoblastische Leukämie bei Geschwistern mit progressiver Kleinhirnataxie (Louis-Bar-Syndrom). Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 217 - 220
- 242) LAMY, M., M.-L. JAMMET, E. MARTIN, B. DEJOUX: L'ataxie-télangiectasie. - Arch. Franc. Pédiat. 21 (1964) 645 - 649

- 243) LANCET, (Annotations): Chromosome breakage and leukaemia. - Lancet I (1967) 36
- 244) LARBRE, F.: Ataxia-telangiectasis. - Pédiatrie 15 (1960) 711 - 712
- 245) LARSEN, W.G.: Ataxia-telangiectasia. - Arch. Derm. 94 (1966) 226 - 227
- 246) LEHMANN, A.R., S. STEVENS: The production and repair of double strand breaks in cells from normal human individuals and from patients with ataxia telangiectasia. - Biochim. Biophys. Acta 474 (1977) 49 - 60
- 247) LEIKIN, S.L., M. BAZELON, K.H. PARK: In vitro lymphocyte transformation in ataxia telangiectasia. - J. Pediat. 68 (1966) 477 - 479
- 248) LÉVÊQUE, B., C. DÉBAUCHEZ, J.C. DESBOIS, J. FEINGOLD, J. BARBET, J. MARIE: Les anomalies immunologiques et lymphocytaires dans le syndrome d'ataxie-télangiectasie. - Sem. Hôp.(Paris) 42 (1966) 2709 - 2725
- 249) LEVIN, S., S. PERLOV: Ataxia-telangiectasia in Israel; with observations on its relationship to malignant disease. Israel. J. med. Sci. 7 (1971) 1535 - 1541
- 250) LISKER, R., A. COBO: Chromosome breakage in ataxia telangiectasia. - Lancet I (1970) 618

- 251) LOPUKHIN, Y.M., Y.I. MOROZOV, L.V. KALININA: Kliniko-immunologicheskie pokazateli u bol'nykh s sindromom Lui-Bar posle transplantatsii timusa i grudiny. Zh. Nevropatol. Psikhiatr. 73 (1973) 1484 - 1491
- 252) LOPUKHIN, Y.M., Y.I. MOROZOV, L.V. KALININA: Dinamika nevrologicheskikh simptomov u bol'nykh ataksiei teleangiëktaziei posle transplantatsii neonatal-nogo kompleksa timus-grudina. - Zh. Nevropatol. Psikhiatr. 74 (1974) 74 (1974) 641 - 646
- 253) LOPUKHIN, Y.M., Y.I. MOROZOV, R. PETROV: Transplantation of neonatal thymus-sternum complex in ataxia-telangiectasia. Transplant. Proc. 5 (1973) 823 - 828
- 254) LOUIS-BAR, D.: Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux. - Confin. Neurol. 4 (1941) 32 - 42
- 255) LOWENTHAL, A., K. ADRIAENSSENS, B. COLFS, D. KARCHER, R. VAN HEULE: Oligoclonal gammopathy in ataxia-telangiectasia. - Z. Neurol. 202 (1972) 58 - 63
- 256) MACCARRONE PAPALIA, C., A. MAMOLI: Sulla sindrome atassia-teleangeectasia (sindrome di Louis Bar). - Minerva Pediat. 19 (1967) 52 - 59
- 257) MALAVIYA, A.M.: Ataxia telangiectasia: Immunological abnormalities in probands and first degree relatives in 5 families. J. Assoc. Physicians India 21 (1973) 701 - 705

- 258) MANN, J.R.: A patient with ataxia-telangiectasia showing abnormal radiosensitivity to normal doses of irradiation. Br. J. Radiol. 49 (1976) 560
- 259) MARCOS, J.R., A. GARCIA-GUELFÍ, R. MAGGI, M.T.S. GARCIA-GUELFÍ: Ataxia-telangiectasia (enfermedad de Louis-Bar). - Arch. Pediat. Urug. 33 (1962) 530 - 536
- 260) MARIE, J., B. LÉVÊQUE, C. DÉBAUCHEZ, C. MAGLOIRE: Syndrome d'ataxie-télangiectasie avec dilatation des bronches et déficit en gamma-globulines. - Arch. Franç. Pédiat. 21 (1964) 1213 - 1217
- 261) MARKOS, R., L. SULOCHANA, G. ARJUNDAS: Louis-Bar syndrome. A review with 3 personal cases. - J. Assoc. Physicians India 18 (1970) 699 - 701
- 262) MARTIN, L.: Aspect choréo-athétosique du syndrome d'ataxie télangiectasie. - Acta Neurol. Belg. 64 (1964) 802 - 819
- 263) MARTIN, L.: The nosological position of ataxia-telangiectasia. Retrospective study of first observations. - J. Neurol. Sci. 3 (1966) 2 - 9
- 264) MARTINEZ, A.C., M. BARRIO, A.M. GUTIERREZ LOPEZ: Abnormalities in sensory and mixed evoked potentials in ataxia-telangiectasia. - J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 40 (1977) 44 - 49
- 265) MARTIROSOVA, N.I., E.K. EMEL'IANCHIK: Immunoglobulin A u bol'nykh s ataksiei-telangiéktaziei. Vopr. Okhr. Materin. Det. 21 (1976) 20 - 23

- 266) MARX, P., J. LANGLOIS, R. DAILLY et al.: Un cas d'ataxie-télangiectasie (syndrome de Louis-Bar). - Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. 71 (1971) 800 - 804
- 267) MATSUI, I., K. KADOMA, Y. FUKUYAMA: Case of Louis-Bar syndrome (ataxia-telangiectasia). Acta Paediat. Jap. 70 (1966) 837 - 846
- 268) MATSUO, T., Y. MUTO, H. TSUCHIYAMA: Ataxia-telangiectasia. - Acta Pathol. Jap. 20 (1970) 379 - 385
- 269) MATTHES, A.: Cerebello-oculo-cutane Teleangiektasien (Louis-Barsche Krankheit): Eine seltene Phakomatose des Kindesalters. Z. Kinderheilk. 82 (1959) 292 - 300
- 270) McCaw, B.K., F. HECHT, D.G. HARNDEN, R.L. TEPLITZ: Somatic rearrangement of chromosome 14 in human lymphocytes. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72 (1975) 2071 - 2075
- 271) McFARLIN, D.E., J.J. OPPENHEIM: Impaired lymphocyte transformation in ataxia-telangiectasia in part due to a plasma inhibitory factor. - J. Immunol. 103 (1969) 1212 - 1222
- 272) McFARLIN, D.E., W. STROBER, M. BARLOW et al.: The immunological deficiency state in ataxia-telangiectasia. - Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 49 (1971) 275 - 292
- 273) McFARLIN, D.E., W. STROBER, T.A. WALDMANN: Ataxia-telangiectasia. - Medicine (Baltimore) 51 (1972) 281 - 314

- 274) McFARLIN, D.E., R.D. WOCHNER, W. STROBER, T.A. WALDMANN: Immunoglobulin A production in ataxia-telangiectasia. Science 150 (1965) 1175 - 1177
- 275) McKUSICK, V.A., H.E. CROSS: Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia. Two genetic disorders of the immune mechanism in related Amish sibships. J. Amer. Med. Ass. 195 (1966) 739 - 745
- 276) McREYNOLDS, E.W., M.K. DABBOUS, A.S. HANISSIAN, D. DUENAS, R. KIMBRELL: Abnormal collagen in ataxia telangiectasia. Am. J. Dis. Child. 130 (1976) 305 - 307
- 277) MENDOZA, H.R.: Ataxia-telangiectasia. Dos casos en hermanos. - Arch. Pediat. (Barcelona) 87 (1964) 273 - 277
- 278) MENDOZA, H.R.: Estudio de las globulinas séricas en dos casos de ataxia-telangiectasia. Arch. Pediat. (Barcelona) 3 (1967) 28 - 34
- 279) MESHAKA, G., P. BURTIN, F. DANON, B. DELPECH, M. SELIGMANN: Etude des immunoglobulines dans l'ataxie-télangiectasie. S. 715 - 718 in: H. Peeters: Protides of the Biological Fluids. 14th Colloquium (1966). Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1967
- 280) MILLER, M.E., J. CHATTEN: Ovarian changes in ataxia telangiectasia. - Acta Paediat. Scand. 56 (1967) 559 - 561
- 281) MILLER, R.C.: Ataxia-telangiectasia. - Arch. Derm. 98 (1968) 207 - 210

- 282) MILLER, S.J.H.: The syndrome of Mme. Louis-Bar.
Trans. Ophthalm. Soc. U. K. 85 (1965)
437 - 443
- 283) MILLER, S.J.H., W. GOODDY: Madame Louis-Bar's syndrome.
A case record, with comments upon the
name, classification and significance
of this disorder. - Brain 87 (1964)
582 - 588
- 284) MOKHTARZADEH, S., J. SHARIFI: Report of 4 cases of
ataxia telangiectasia. - Univ.
Teheran Med. Bull. 26 (1969) 493
- 285) MORGAN, J.L., T.M. HOLCOMB, R.W. MORRISSEY: Radiation
reaction in ataxia telangiectasia.
Amer. J. Dis. Child. 116 (1968)
557 - 558
- 286) MOYNAHAN, E.J.: Ataxia telangiectasia. - Proc. Roy.
Soc. Med. 56 (1963) 727 - 728
- 287) NASPITZ, C.K., A.H. EISEN, M. RICHTER: DNA synthesis
in vitro in leukocytes from patients
with ataxia telangiectasia. - Int.
Arch. Allergy 33 (1968) 217 - 226
- 288) NAVARRO, C., J.J. MARTIN: Particularités lésionnelles
dans l'ataxie-télangiectasie de Louis-
Bar. Dismorphies nucléo-cytoplasmiques
au niveau de la glie neuro-ganglio-
naire et d'un certain nombre d'organes
viscéraux. - J. Neurol. Sci. 17
(1972) 219 - 231
- 289) NELSON, M.M., A. BLOM, L. ARENS: Chromosomes in ataxia-
telangiectasia. - Lancet I (1975)
518 - 519

- 290) NEMETH, E.: Louis-Bar-artiges Syndrom im Erwachsenenalter. - Klin. Mbl. Augenheilk. 153 (1968) 655 - 660
- 291) NEUHÄUSER, G.: Differentialdiagnose von Koordinationsstörungen im Kindesalter. - Med. Monatsschr. 29 (1975) 355 - 362
- 292) NOWAK, J., H. SWIDERSKA, J. JAROSZEWSKI, I. SZYMANSKA: Badania powierzchniowych immunoglobulin ludzkich limfocytów. Pol. Arch. Med. Wewn. 56 (1976) 411 - 418
- 293) OGAWA, A., A. MURAYAMA, H. INOUE: Immunological evaluation of ataxia telangiectasia in 4 cases observed in 2 families. (jap.) Acta Paediat. Jap. 71 (1967) 42 - 49
- 294) OLIVARES, L., J. GUTIERREZ, G. BOISSIN: Caracterización neurológica de la ataxia telangiectasia. Revisión de la literatura y análisis de ocho nuevos casos. Rev. Clin. Esp. 135 (1974) 159 - 166
- 295) OLIVE, D., A.M. GEHIN, A. BOILLETOT, S. GILGENKRANTZ, C. VIGNERON, J. GERBEAUX, E. LE GALL, S. RAFFOUX, N. NEIMANN: Les complications néoplastiques de l'ataxie télangiectasie. - Arch. Fr. Pédiatr. 32 (1975) 292
- 296) OPPENHEIM, J.J., M. BARLOW, T.A. WALDMANN, J.B. BLOCK: Impaired in vitro lymphocyte transformation in patients with ataxia-telangiectasia. - Brit. Med. J. 2 (1966) 330 - 333
- 297) OSETOWSKA, E., H. TRACZNYSKA: Sur l'ataxie avec télangiectasie, une observation anatomoclinique. - Acta Neuropath. 3 (1964) 319 - 325

- 298) OVCHAROVA, P., M. ABADZHIEV, N. PETROVA, L. BOIANOV, S. JIVKOV, K. KIROV: Dva nabliudeniia atakso-teleangiëktaticheskogo sindroma (sindrom Lui-Bara). - Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 66 (1966) 168 - 174 und 175 - 183. (Ref.: Excerpta Med. Amst. Sec. 20 (1967) 616)
- 299) OXFORD, J.M., D.G. HARNDEN, J.M. PARRINGTON, J.D.A. DELHANTY: Specific chromosome aberrations in ataxia telangiectasia. J. Med. Genet. 12 (1975) 251 - 262
- 300) OZONOFF, M.B.: Ataxia-telangiectasia: chronic pneumonia, sinusitis, and adenoidal hypoplasia. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 120 (1974) 297 - 299
- 301) PAINE, R.S., M.L. EFRON: Atypical variants of the "ataxia-telangiectasia" syndrome. Develop. Med. Child. Neurol. 5 (1963) 14 - 23
- 302) PAJAK, B., D. PFEIFFER-BRYNIARSKA: Ataxia-telangiectasia. (polnisch). - Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 14 (1964) 533 - 535
- 303) PASSARGE, E.: Spontaneous chromosomal instability. Humangenetik 16 (1972) 151 - 157
- 304) PASTVA, K.: Pozorovanie dvoch prípadov s fakomatózou ataxia-teleangiectasia (Louis-Barová). Cs. Neurol. 27 (1964) 99
- 305) PATERSON, M.C., B.P. SMITH, P.H.M. LOHMAN, A.K. ANDERSON, L. FISHMAN: Defective excision repair of gamma-ray damaged DNA in human ataxia telangiectasia fibroblasts. - Nature 260 (1976) 444 - 447

- 306) PELC, S., H. VIS: Ataxie familiale avec télangiectasies oculaires (syndrome de D. Louis-Bar). Acta Neurol. Psychiat. Belg. 35 (1960) 905 - 922
- 307) PENCHASZADEH, V.B.: Ataxia-telangiectasia in brother and sister. - Birth Defects 7/8 (1971) 324 - 325
- 308) PEREZ SOLER, A., J.M. ESPADALER: Ataxia telangiectasie. Consideraciones a propósito de dos casos familiares. - Rev. Esp. Oto-neuro-oftal. 23 (1964) 166 - 178. (Ref.: Zbl. Ophthal. 95 (1965 - 1966) 49)
- 309) PERLSTEIN, M.A., O.M. PERLSTEIN: Neurocutaneous syndromes. - Pediat. Clin. N. Amer. 14 (1967) 933 - 948
- 310) PETERSON, R.D.A., M. BLAW, R.A. GOOD: Ataxia-telangiectasia: a possible clinical counterpart of the animals rendered immunologically incompetent by thymectomy. J. Pediat. 63 (1963) 701 - 703
- 311) PETERSON, R.D.A., M.D. COOPER, R.A. GOOD: The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. - Amer. J. Med. 38 (1965) 579 - 604
- 312) PETERSON, R.D.A., M.D. COOPER, R.A. GOOD: Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasia. - Amer. J. Med. 41 (1966) 342 - 359
- 313) PETERSON, R.D.A., R.A. GOOD: Ataxia-telangiectasia. Birth Defects 4 (1968) 370 - 377

- 314) PETERSON, R.D.A., W.D. KELLY, R.A. GOOD: Ataxia-telangiectasia, its association with a defective thymus, immunological-deficiency disease and malignancy. Lancet I (1964) 1189 - 1193
- 315) PETERSON, R.D.A., W.D. KELLY, R.A. GOOD: Ataxia telangiectasia. A dysgammaglobulinemia with deficient $\gamma_2A(\alpha_2A)$ globulin. Lancet I (1964) 1194 - 1195
- 316) PETROV, R.V., L.V. KOVAL'CHUK, N.J. MARTIROSOVA et al.: Antiteloobrazovanie pri imunologicheskoj nedostatochnosti u detej s ataksieľ-telangiektazieľ. Pediatriia 10 (1975) 8 - 12
- 317) PFEIFFER, R.A.: Chromosomal abnormalities in ataxia-telangiectasia (Louis Bar's syndrome). Humangenetik 8 (1970) 302 - 306
- 318) PICKUP, J.D., R.J. PUGH: Familial ataxia-telangiectasia. - Arch. Dis. Child. 36 (1961) 344 - 346
- 319) PIRES FERREIRA, N.: Ataxia-telangiectasia. - Arq. Neuro-psiquiat. 24 (1966) 205
- 320) POLANI, P.E.: Cytogenetics of Fanconi anaemia and related chromosome disorders. S. 261 - 302 in: Congenital Disorders of Erythropoiesis. Ciba Foundation Symp. 37. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1976
- 321) POLMAR, S.H., T.A. WALDMANN, S.T. BALESTRA et al.: Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxia telangiectasia. J. Clin. Invest. 51 (1972) 326 - 330

- 322) POPIELARSKA, A., M. SUFFCZYNSKA-KOTOWSKA, B. CABALSKA, N. DUCZYNSKA: Zespól ataxia-telangiectasia u dzieci. - *Pediat. Pol.* 40 (1965) 267 - 272
- 323) POZA, M., F. CASA, M.C. BAUTISTA, A. ARROYO: Ataxia-telangiectasia. Observaciones en tres casos familiares. Estudio cromosómico. *Cienc. Neurol.* 1 (1967) 35
- 324) PTACEK, L.J., S. KORNGUTH, R.W.M. CHUN, H.D. JAMESON, L. GUTMANN, H.A. PETERS: Starch gel serum electrophoresis in ataxia-telangiectasia. - Sixteenth Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Denver, 1964
- 325) PUMP, K.K., H.G. DUNN, H. MEUWISSEN: A study of the bronchial and vascular structures of a lung from a case of ataxia-telangiectasia. - *Dis. Chest.* 47 (1965) 473 - 486
- 326) RAMIREZ CORRIA, C.M.: Proposición de un tratamiento neuroquirúrgico para la ataxia telangiectasia (síndrome de Mme. Louis Bar). Primeros resultados. - *Rev. Cuba. Pediat.* 44 (1972) 221 - 228
- 327) RAMOS ESPINOSA, A.: En torno al síndrome "ataxia telangiectasia" familiar. - *Rev. Med. (Mex.)* 40 (1960) 155 - 157
- 328) RAMSEY, R.B.: Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). - *Trans. Canad. Ophthal. Soc.* 24 (1961) 31 - 34
- 329) RAD, G.P., K. VENU, M.N. RAD: Ataxia telangiectasia - a case report. - *Indian. Pediatr.* 13 (1976) 565 - 566

- 330) RARY, J.M., M.A. BENDER, T.E. KELLY: Cytogenetic studies of ataxia telangiectasia. Ann. Meeting Am.Soc. Hum. Genet., Portland, Oregon, Oct. 1974. (Ref.: Am. J. Hum. Genet. 26 (1974) 70 A
- 331) RARY, J.M., M.A. BENDER, T.E. KELLY: A 14/14 marker chromosome lymphocyte clone in ataxia-telangiectasia. - J. Hered. 66 (1975) 33 - 35
- 332) REBOLLO, M.: Ataxia-telangiectasia. - Acta Neurol. Lat.-Amer. 7 (1961) 331 - 336
- 333) REED, W.B., W.L. EPSTEIN, E. BODER, R.P. SEDGWICK: Cutaneous manifestations of ataxia-telangiectasia. - J. Amer. Med. Ass. 195 (1966) 746 - 753
- 334) REED, W.B., E. BODER, W.L. EPSTEIN, R.P. SEDGWICK: Aspectos dermatológicos de la ataxia-telangiectasia. - S. 389 - 395 in: Actas del VI Congreso ibero lat.-amer. de Dermatología, Barcelona, July 1967. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1970
- 335) RENDA, Y.: Ataxia telangiectasia. - Turk. J. Pediat. 6 (1964) 16 - 21
- 336) REYE, C., N.S.W. MOSMAN: Ataxia-telangiectasia. - Amer. J. Dis. Child 99 (1960) 238 - 241
- 337) RIBON, A., S. PERERA: Immunodeficiency with ataxia-telangiectasia. - Ann. Allergy 35 (1975) 104 - 108
- 338) RIGAS, D.A., V.V. TISDALE, F. HECHT: Transformation of blood lymphocytes in ataxia telangiectasia. Dose and time response to phytohemagglutinin. - Int. Arch. Allergy 39 (1970) 221 - 233

- 339) RIVAT, L., C. ROPARTZ, P. BURTIN, D. KARITZKY: Abnormalities in synthesis of some subclasses of γ G in a family with 2 cases of ataxia telangiectasia. Vox. Sang. 17 (1969) 5 - 10
- 340) ROBINSON, A.: Ataxia-telangiectasia presenting with craniostenosis. - Arch. Dis. Child. 37 (1962) 652 - 655
- 341) ROMAGNY, G., P. JOFFARD, G. DORSIT: Nouvelle observation d'ataxie-télangiectasie. Syndrome choréo-athétosique prédominant; bronchectasie; hypogammaglobulinémie progressive. - Pédiatrie 20 (1965) 468 - 472
- 342) RONDON OLAZABAL, G.: Ataxia telangiectasica. - Rev. Neuropsychiatr. 34 (1971) 121 - 127
- 343) ROS, Y.: Etude de la transformation de lymphocytes in vitro dans le cas de deux sujets atteints d'ataxie-télangiectasie et recherche d'anomalies chromosomiques eventuelles. - Humangenetik 26 (1975) 223 - 230
- 344) ROSENTHAL, J.M., A.S. MARKOWITZ, R. MEDENIS: Immuno-logic incompetence in ataxia-telangiectasia. - Amer. J. Dis. Child. 110 (1965) 69 - 75
- 345) ROZINOVA, N.N., V.P. VETROV, L.L. IOSHPA, D.V. STEFANI: Parazhenie bronkho-legochonoi sisteme pri sindrome Lui Bar. - Vopr. Okhr. Materin. Det. 21 (1976) 83 - 84
- 346) RUBCHAK, N.V.: Issledovanie funktsii kory nadpochechnikov pri ataksiï teleangiectaziï. Peditriia 11 (1974) 52 - 55

- 347) RUITER, M.: Die oculo-cutanen Erscheinungen bei Ataxie teleangiectasia. - Hautarzt 15 (1964) 667 - 670
- 348) SAADAT, M., M. GHARIB: Ataxia telangiectasia. Report of a case with IgG deficiency. Proc. Child. Hosp. Med. Center (Teheran) 1 (1970) 60 - 65
- 349) SALVI, G., G. CAMPANA: Su tre casi di atassia-telangiectasia con particolare riguardo alle manifestazioni oculari. Minerva Oftalm. 11 (1969) 164
- 350) SANDOR, G., L. SCHÖNGUT: Some interesting features concerning acute phase globulins in ataxia telangiectasia. - Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 2 (1971) 228 - 235
- 351) SCHALCH, D.S., D.E. McFARLIN, M.H. BARLOW: An unusual form of diabetes mellitus in ataxia telangiectasia. - New Engl. J. Med. 282 (1970) 1396 - 1402
- 352) SCHÉDA, W., G. SZARVASSY: Ataxia teleangiectatica (Louis-Barsches Syndrom). Psychiat. Neurol. Med. Psychol. 13 (1961) 291 - 294
- 353) SCHMID, W., F. JERUSALEM: Louis-Bar-Syndrom. Jahresversammlung der Schweiz. Ges. f. Vererbungsforschung, Zürich, Juni 1971
- 354) SCHMID, W., F. JERUSALEM: Cytogenetic findings in two brothers with ataxia telangiectasia (Louis Bar's syndrome). - Arch. Genet. 45 (1972) 49 - 52

- 355) SCHNYDER, U.W.: Ataxie-Teleangiectasie-Syndrom.
S. 719 - 721 in: Bd. VII: Vererbung
von Hautkrankheiten. Handbuch der
Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Ergänzungswerk. J. Springer, Berlin -
Heidelberg - New York, 1966.
- 356) SCHÖNGUT, L., G. FÜST, M. SURJÁN: Etude du complément
et de la première fraction du complément dans l'ataxie téléangiectasie.
Acta Paediat. Acad. Sci. Hung. 11
(1970) 89 - 95
- 357) SCHÖNGUT, L., A. LIPCSEY, S. NAGYENYEDI: Le comportement de la céruloplasmine sérique
dans l'ataxie téléangiectasie.
Acta Paediat. Acad. Sci. Hung. 11
(1970) 97 - 100
- 358) SCHÖNGUT, L., G.Y. SZASZ, J. ROMHANYI: Examens cytomorphologiques dans l'ataxie téléangiectasie. - Acta Paediat. Acad. Sci. Hung. 11 (1970) 101 - 109
- 359) SCHOONDERWALDT, H., E. JOOSTEN, F. GABREELS: Ataxia telangiectasia (Louis Bar Syndrome) with special reference to findings in the peripheral nervous system. Psychiat. Neurol. Neurochir. 76 (1973) 459 - 472
- 360) SCHROEDER, T.M., R. KURTH: Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. Blood 37 (1971) 96 - 112
- 361) SCHULER, D., G. GACS, L. SCHÖNGUT, E. CSERHATI: Lymphoblastic transformation in ataxia-telangiectasia. - Lancet II (1966) 753 - 754

- 362) SCHULER, D., L. SCHÖNGUT, E. CSERHATI: A lymphoblastos transformatio chromosoma kép és a későti típusú hörreactiók vizsgálatata ataxia telangiectasiában. - Orv. Hetil 110 (1969) 2279 - 2282
- 363) SCHULER, D., L. SCHÖNGUT, E. CSERHATI, J. SIEGLER, G. GACS: Lymphoblastic transformation, chromosome pattern and delayed-type skin reaction in ataxia telangiectasia. - Acta Paediat. Scand. 60 (1971) 66 - 72
- 364) SCHULTE-WISSERMANN, H., P. GUTJAHR, P. ZEBISCH, M. REITZ, E.M. LEMMEL: Immunological investigations in two brothers with ataxia telangiectasia Louis-Bar. Eur. J. Pädiat. 122 (1976) 93 - 102
- 365) SCOTT, R.E.: Ataxia telangiectasia. Its association with megencephaly and mesenteric lymphangiectasia. - Arch. Path. 88 (1969) 78 - 84
- 366) SCULLY, R.E., B.U. McNEELY: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1975. - New Engl. J. Med. 292 (1975) 1231 - 1237
- 367) SEDGWICK, R.P., E. BODER: Progressive ataxia in childhood with particular reference to ataxia-telangiectasia. - Neurology (Minneapolis) 10 (1960) 705 - 715
- 368) SEDGWICK, R.P., E. BODER: Ataxia-telangiectasia. S. 267 - 339 in: P.J. Vinken, G.W. Bruyn: The Phakomatoses. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 14. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1972

- 369) SEVERI, F., A.G. UGAZIO, U. MAGRINI, E. BIANCHI,
E. PEDRONI, V.L. BURGIO: Unusual
combination of immune and endocrine
deficiencies. A possible case of
early-onset Louis-Bar syndrome.
Helv. Paediat. Acta 31 (1976)
395 - 405
- 370) SHERSHINA, N.T.: Ob atakso-teleangiëkticheskom sindrom
Lui-Bara. - Zh. Nevropat. Psikhiat.
Korsakov 69 (1969) 840 - 843
- 371) SHETISKY, G.M., J. SHUSTER: Ataxia telangiectasia.
Henry Ford Hosp. Med. Bull. 15
(1967) 27 - 31
- 372) SHUSTER, J., Z. HART, C.W. STIMSON, A.J. BROUGH, M.D.
POULIK: Ataxia telangiectasia with
cerebellar tumor. - Pediatrics 37
(1966) 776 - 786
- 373) SIEKERT, R.G., H.M. KEITH, F.R. DION: Ataxia-telangiectasia in children. - Proc. Mayo
Clin. 34 (1959) 581 - 587
- 374) SIMONS, M.J., C.S. HOSKING: A.F.P. and ataxia-telangiectasia. - Lancet I (1974) 1234
- 375) SINGH, N., M.S. GREWAL, G.K. AHUJA, R.K. CHANDRA:
Ataxia telangiectasia. - Orient.
Arch. Ophthal. (New Delhi) 7 (1969)
355 - 358
- 376) SINGH, N., K.K. SACHDEV, A.N. MALAVIYA, M.S. GREWAL:
Ataxia telangiectasia: a clinical,
genetic and electrophysical study.
Indian. J. Med. Res. 63 (1975)
1259 - 1272

- 377) SKRABANEK, P.: Description of ataxia telangiectasia.
New Engl. J. Med. 293 (1975)
457 - 458
- 378) SMEBY, B.: Ataxia-telangiectasia. - Acta Paediat.
Scand. 55 (1966) 239 - 243
- 379) SMITH, D.W.: Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome).
Recognizable patterns of human mal-
formation. - S. 104 - 105 in:
A.J. Schafer: Major problems in
clinical pediatrics. W.B. Saunders
Co., Philadelphia, 1970
- 380) SMITH, J.L., D.G. COGAN: Ataxia-telangiectasia.
Arch. Ophthalm. 62 (1959) 364 - 369
- 381) SOLÉ SAGARRA, J.: Nuevo síndrome neuropsiquiátrico.
Actas luso-esp. Neurol. 18 (1959)
212 - 228
- 382) SOLÉ SAGARRA, J.: Nueva facomatosis. - Arch. Pediat.
(Barcelona) 9 (1959) 339 - 421
- 383) SOLITARE, G.B.: Louis Bar's syndrome (ataxia telangi-
ectasia). Anatomic consideration
with emphasis on neuropathologic
observations. - Neurology (Minneap.)
18 (1968) 1180 - 1186
- 384) SOLITARE, G.B., V.F. LOPEZ: Louis Bar's syndrome
(ataxia telangiectasia). Neuropatho-
logic observations. - Neurology
(Minneap.) 17 (1967) 23 - 31
- 385) SOURANDER, P., J.O. BONNEVIER, Y. OLSSON: A case of
ataxia-telangiectasia with lesions
in the spinal cord. - Acta Neurol.
Scand. 42 (1966) 354 - 366

- 386) SOUTH, M.A., M.D. COOPER, R. HONG, F.A. WOLLHEIM, R.A. GOOD: Secretory IgA and the immunologic deficiency diseases. Birth Defects IV/1 (1968) 283 - 291
- 387) SOUTH, M.A., M.D. COOPER, F.A. WOLLHEIM, R.A. GOOD: The IgA system. II. The clinical significance of IgA deficiency: studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia telangiectasia. - Amer. J. Med. 44 (1968) 168 - 178
- 388) STANKLER, L., F.M. BENNETT: Ataxia telangiectasia. Case report of a benign variant with telangiectasia, recurrent infection and low IgA. - Br. J. Dermatol. 88 (1973) 187 - 189
- 389) STOELINGA, G.B.: Die kongenitalen humoralen Immundefizienz-Syndrome. - Paediatr. Paedol. 7 (1972) 3 - 13
- 390) STRICH, S.: Pathological findings in three cases of ataxia-telangiectasia. - J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29 (1966) 489 - 499
- 391) STROBER, W., R.D. WOCHNER, M.H. BARLOW, D.E. McFARLIN, T.A. WALDMANN: Immunoglobulin metabolism in ataxia telangiectasia. J. Clin. Invest. 47 (1968) 1905 - 1915
- 392) SWIFT, M.: Malignant disease in heterozygous carriers. Birth Defects XII/1 (1976) 133 - 144
- 393) SWIFT, M., L. SHOLMAN, M. PERRY, C. CHASE: Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia telangiectasia. Cancer Res. 36 (1976) 209 - 215

- 394) SYLLABA, L., K. HENNER: Contribution à l'indépendance de l'athétose double idiopathique et congénitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. - Rev. Neurol. 1 (1926) 541 - 562
- 395) SZARVASSY, G., V. SCHÉDA: Telangiectasic ataxia, Louis-Bar syndrome. (ungarisch). Szemeszet 98 (1961) 23 - 28
- 396) SZULC-KUBERSKA, J.: Zespół ataxia-telangiectasia. Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 12 (1962) 359 - 363
- 397) TADJOENIN, M.K., F.C. FRASER: Heredity of ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). Amer. J. Dis. Child. 110 (1965) 64 - 68
- 398) TALEB, N., S. TOHMÉ, S. GHOSTINE, B. BARMADA, S. NAHAS: Association d'une ataxie-télangiectasie avec une leucémie aiguë lymphoblastique. - Presse Méd. 77 (1969) 345 - 347
- 399) TAMARINOV, Y.S., G.E. AKINSHINA, S.S. VASILEŬSKIŬ et al.: Immunoautoradiographickoe issledovanie alpha fetoproteina v syvorotke krvi detej pri ataksiitelaangiéktazii. - Pediatriia 10 (1976) 13 - 15
- 400) TATTERSALL, R., J.P. TAGHILL: Ataxia telangiectasia. Proc. Roy. Soc. Med. 63 (1970) 453
- 401) TAYLOR, A.M.R., D.G. HARNDEN, C.F. ARLETT, S.A. HARCOURT, A.R. LEHMANN, S. STEVENS, B.A. BRIDGES: Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. - Nature 258 (1975) 427 - 429

- 402) TAYLOR, A.M.R., J.A. METCALFE, J.M. OXFORD, D.G.
HARDEN: Is chromatid-type damage in ataxia telangiectasia after irradiation at G₀ a consequence of defective repair? - Nature 260 (1976) 441 - 443
- 403) TAYLOR, A.M.R., J.A. METCALFE, J.M. OXFORD, D.G.
HARDEN: The radiosensitivity at the chromosomal level of lymphocytes from patients with ataxia telangiectasia. - Br. J. Radiol. 49 (1976) 561
- 404) TELLER, W.M., J.G. MILLICHAP: Ataxia telangiectasia (Louis-Bar-syndrome) with prominent sinopulmonary disease. - J. Amer. Med. Ass. 175 (1961) 779 - 782
- 405) TEPLITZ, R.L., D. COMINGS, H. JENNINGS: Ataxia-telangiectasia. - Sixth conference on mammalian cytology and somatic cell genetics, Monterey, Calif., 1967. (Ref.: Mammalian Chromosome Newsletter 9 (1968) 46)
- 406) TERHEGGEN, H.G., S. KRAMER, K. HEIMANN: Ataxia Telangiectasia (Louis-Bar-Syndrom). Bericht über sieben Fälle. - Z. Kinderheilk. 107 (1970) 324 - 342
- 407) TERPLAN, K.L., R.F. KRAUSS: Histopathologic brain changes in association with ataxia-telangiectasia. - Neurology 19 (1969) 446 - 454
- 408) THIÉFFRY, S., M. ARTHUIS, J. AICARDI, G. LYON:
L'ataxie-télangiectasie (7 observations personnelles). - Rev. Neurol. 105 (1961) 390 - 405

- 409) THIÉFFRY, S., M. ARTHUIS, E. FARKAS-BARGETON: L'ataxia-télangiectasie. Une observation anatomo-clinique familiale. - Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 42 (1966) 3005 - 3018
- 410) THOMAS, C., J. CORDIER, W. WATRIN, A. RENY: Le syndrome ataxie-télangiectasie. - Bull. Mém. Soc. Franc. Ophtal. 80 (1967) 559
- 411) TRACZYNSKA-KUBIN, H., W. KRUSZEWSKA: Ataxia-teleangiectasia u 7-letniej dziewczynki. Przypadek potwierdzony badaniem anatomopatologicznym. - Neurol. Neurochir. Psych. Pol. 14 (1964) 537 - 538
- 412) TSCHABITSCHER, H., W. WANDERER: Über Ataxia teleangiectasia. - Zbl. Gynaek. 89 (1967) 194 - 195
- 413) UTIAN, H.L., M. PLIT: Ataxia telangiectasia. - J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27 (1964) 38 - 40
- 414) VALENZUELA, R.H.: Ataxia-telangiectasia. - Gac. Méd. Méx. 101 (1971) 497 - 507
- 415) VALLARINO, G., L. RAINERO, B. FREGONESE, M. MERLINI, G.P. ZAPPA: Atassia telangiectasia o malattia di Louis-Bar. Contributo casistico. - Minerva Pediatr. 28 (1976) 407 - 411
- 416) VAN BOGAERT, L.: Neuropathologie générale des phacomatoses et de quelques dystrophies neurocutanées moins bien connues, chez l'enfant. - Bibl. Paediat. 76 (1961) 349 - 386

- 417) VAN BOGAERT, L.: Aspects neurologiques de quelques syndromes télangiectasiques.
J. Med. Lyon 45 (1964) 1717 - 1738
- 418) VAN DER DOES DE WILLEBOIS, A.E.M.: Ataxia-telangiectasia. - Ned. T. Geneesk. 107 (1963) 2298 - 2300
- 419) VAN DER HOOG, C.E.: Ataxia-teleangiectatica.
Maandschr. Kindergeneesk. 27 (1959) 26 - 33
- 420) VERMA, I.C., O.P. GHAI: Ataxia telangiectasia.
Indian Pediat. 6 (1969) 686 - 689
- 421) VERSLUYS, C., O. MAGNUS: Ataxia-telangiectasia.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 70 (1967) 318 - 402
- 422) VINCENT, R.A., Jr., R.B. SHERIDAN III, P.C. HUANG:
DNA strained breakage repair in ataxia telangiectasia fibroblast-like cells. - Mutat. Res. 33 (1975) 357 - 366
- 423) VITAL, C., B. HOERNI, C. MEUGE, E. BONNAUD, H. LÉGER:
Etude anatomo-clinique d'une observation d'ataxie-télangiectasie associée à une leucémie aiguë lymphoblastique. - Arch. Anat. Path. 22 (1974) 139 - 146
- 424) VLACH, V., B. ACKERMANNOVÀ: Klinický neurologický obraz ataxie-teleangiectasie.
VIII. tschechoslowakische Konferenz über die Neurologie des Kindesalters, Stary Smokovec, Mai 1964
- 425) VLACH, V., A. SMIDOVÀ: Ataxia-teleangiectasia (syndrom Louis-Barové). - Cs. Neurol. 27 (1964) 104

- 426) VLACH, V., A. SMIDOVÁ: Ataxia-telangiectasia (syndrom Louis-Barové). - Cs. Pediat. 20 (1965) 602 - 606
- 427) WAGSTAFF, L.A., R. JOFFE: Ataxia-telangiectasia in a South African Bantu child. S. Afr. Med. J. 43 (1969) 662 - 664
- 428) WALDMANN, T.A., K.R. McINTIRE: Serum alpha fetoprotein levels in patients with ataxia telangiectasia. - Lancet II (1972) 1112 - 1115
- 429) WALDMANN, T.A., W. STROBER: Kinetic studies of immunoglobulin metabolism in immunologic deficiency. - Birth Defects IV/1 (1968) 388 - 392
- 430) WARBURG, M.: Mme. Louis-Bar syndrome. - Acta ophthal. 46 (1968) 137 - 139
- 431) WAROT, P., C. DUPUIS, R. WALBAUM, L. BONIFACE: Le syndrome d'ataxie-télangiectasies de Louis-Bar. A propos de deux observations dans une fratrie. - Pédiatrie 18 (1963) 340 - 345
- 432) WATANABE, A., H. HANAZONO, H. SOGAWA, H. TAYAKA: Stomach cancer of a 14-year-old boy with ataxia-telangiectasia. Tohoku J. Exp. Med. 121 (1977) 127 - 131
- 433) WEBB, T., D.G. HARNDEN, M. HARDING: The chromosome analysis and susceptibility to transformation by Simian Virus 40 of fibroblasts from ataxia-telangiectasia. - Cancer Res. 37 (1977) 997 - 1002

- 434) WELLS, C.E., G.M. SHY: Progressive familial choreo-athetosis with telangiectasia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20 (1957) 98 - 104
- 435) WILLIAMS, H.E., D.J. DEMIS, R.S. HIGDON: Ataxia-telangiectasia: a syndrome with characteristic cutaneous manifestations. Arch. Derm. 82 (1960) 937 - 942
- 436) WORCESTER, D.D.: Ataxia telangiectasia. - Henry Ford Hosp. Med. Bull. 14 (1966) 429 - 440
- 437) YOUNG, R.R., K.F. AUSTEN, H.W. MOSER: Ataxia-telangiectasia and the thymus. - Trans. Amer. Neurol. Ass. 89 (1964) 28 - 32
- 438) YOUNG, R.R., K.F. AUSTEN, H.W. MOSER: Abnormalities of serum gamma-1A-globulin and ataxia-telangiectasis. - Medicine 43 (1964) 423 - 433
- 439) ZANIBELLI, J., R. FIORENTINI-GALLINI: Atassia-telangiectasia familiare. Contributo clinico. - Infanz. anorm. 52 (1964) 229 - 313
- 440) ZELLWEGER, H., R.R. KHALIFEH: Ataxia telangiectasia. Report of two cases. - Helv. Paediat. Acta 18 (1963) 261 - 279

Nachtrag:

- 441) SCHMITT, J., P. TRIDON, M. LAXENAIRE: Ataxie-télangiectasies. - Rev. Neurol. 106 (1962) 34 - 42

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Gerhard Koch, Direktor des
Instituts für Humangenetik und Anthropologie der
Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die
Überlassung des Themas und für die Beratung bei der
Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 24. Februar 1954 wurde ich, Ingrid Niqué, geborene Porsch, als Tochter des kaufmännischen Angestellten Helmut Porsch und seiner Ehefrau Martha Porsch, geborene Rogler, in Fürth/Bay. geboren. Nach vierjähriger Grundschulzeit von 1960 bis 1964 besuchte ich von 1964 bis zum Abitur im Jahr 1973 das Helene-Lange-Gymnasium in Fürth.

Im Sommersemester 1974 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im Fach Humanmedizin. Im Jahr 1976 legte ich das Physikum, im Jahr 1977 den ersten Teil und im Jahr 1979 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung nach der Neuen Approbationsordnung für Ärzte ab. Nach dem Wintersemester 1979/80 beendete ich mein Medizinstudium mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung.

Seit November 1979 bin ich mit dem Arzt Dr. Manfred Niqué verheiratet.

